

**Universidad Autónoma de Madrid**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**



***Factores basales predictores de respuesta  
viroológica sostenida en el tratamiento de  
la hepatopatía crónica por virus de la  
hepatitis C genotipo 1***

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por el licenciado en Medicina  
D. Tomás Álvarez Malé, para optar al grado de Doctor en  
Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid

**Directoras:** Prof. Dra. D<sup>a</sup>. Luisa Consuelo García Buey, Dra.  
D<sup>a</sup>. Paloma Sanz Cameno, Dra. D<sup>a</sup>. Rosario López Rodríguez

**Madrid, 2015**



*Un hombre que no arriesga nada por sus ideas, o no valen nada sus ideas, o no vale nada  
el hombre -Platón-*

A Maribel, mi esposa, y a mi hija Irene.

A mis padres, lo que soy es gracias a vosotros.

A mi hermanita.



### **Agradecimientos**

A Marisa, su empuje y fortaleza, en un momento importante de su vida, me impulsó en este camino. A Paloma y Rosario, por sus inestimables aportaciones y consejos. A mis compañer@s del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, especialmente a las hepatólogas, por su dedicación y buen trabajo diarios. A los pacientes, el principal estímulo de nuestro trabajo.



## ABREVIATURAS

**AAD:** antiviral de acción directa

**ACC:** precisión (del inglés, Accuracy)

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**ARN:** ácido ribonucleico

**AUC-ROC:** área bajo la curva-característica operativa del receptor (del inglés, Area Under the Curve-Receiver Operating Characteristic)

**BOC:** boceprevir

**BR:** bilirrubina

**CV:** carga viral

**DS:** desviación estándar

**E:** especificidad

**EASL:** European Association for the Study of the Liver

**ELISA:** ensayo de inmuno-absorción ligado a enzimas (del inglés, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

**EMA:** European Medicines Agency

**eRVR:** Respuesta Viral Rápida extendida

**ER:** respuesta temprana (del inglés, Early Response)

**FDA:** Food and Drug Administration

**GOT:** transaminasa glutámico oxalacética

**GPT:** transaminasa glutámico pirúvica

**GGT:** gamma glutamil transpeptidasa

**HDL:** lipoproteína de alta densidad (del inglés, High Density Lipoprotein)

**LMC:** leucemia mieloide crónica

**LNH:** linfoma no Hodgkin

**IC:** intervalo de confianza

**IFN:** interferón

**IMC:** índice de masa corporal

**INR:** razón normalizada internacional (del inglés, International Normalized Ratio)

**IP:** inhibidor de proteasa

**LDL:** lipoproteína de baja densidad (del inglés, Low Density Lipoprotein)

**ND:** no disponible

**NR:** no respondedor

**Ns:** no significativo

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OR:** razón de posibilidades (del inglés, Odds Ratio)

**PCR:** reacción en cadena de la polimerasa (del inglés, Polymerase Chain Reaction)

**PegIFN:** interferón pegilado

**PR:** peginterferón y ribavirina

**RT-PCR:** reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (del inglés, Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)

**RBV:** ribavirina

**RV +:** razón de verosimilitud positiva

**RV -:** razón de verosimilitud negativa

**RVR:** respuesta viral rápida

**RVS:** respuesta viral sostenida

**S:** sensibilidad

**TLV:** telaprevir

**VHA:** virus de la hepatitis A

**VHB:** virus de la hepatitis B



**VHC:** virus de la hepatitis C

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

**VP +:** valor predictivo positivo

**VP -:** valor predictivo negativo

# *ÍNDICE*

## **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>19</b>
1.1 Preámbulo .....	20
1.2 Epidemiología de la infección por el VHC .....	21
1.3 Transmisión .....	22
1.4 Etiología .....	23
1.5 Estructura y ciclo vital del VHC .....	23
1.6 Variabilidad genética y genotipos .....	25
1.7 Historia natural de la enfermedad .....	26
1.8 Diagnóstico .....	28
1.9 Importancia del tratamiento antiviral frente al virus de la hepatitis C .....	29
1.10 Tratamientos .....	29
1.11 Indicaciones para tratamiento .....	31
1.12 Contraindicaciones del tratamiento .....	32
1.13 Interferón .....	33
1.14 Ribavirina .....	34
1.15 Interferón pegilado .....	35
1.16 Antivirales de acción directa .....	37
1.16.1 Antivirales de acción directa de primera generación .....	38
1.16.2 Nuevos antivirales de acción directa .....	44
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>47</b>

<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>49</b>
3.1 Diseño del estudio .....	50
3.1.1 Tipo y ámbito del estudio .....	50
3.1.2 Descripción de la muestra a estudio .....	50
3.2 Determinaciones de laboratorio .....	51
3.2.1 Determinación de la carga viral .....	52
3.2.2 Determinación del genotipo viral .....	52
3.2.3 Determinación del polimorfismo del gen IL28B (rs12979860) .....	52
3.3 Determinación de la fibrosis .....	53
3.4 Análisis estadístico .....	53
 <b>4. RESULTADOS .....</b>	 <b>56</b>
4.1 Características demográficas, genéticas y clínicas basales .....	57
4.2 Variables hematológicas y bioquímicas .....	59
4.3 Características del tratamiento y eficacia .....	60
4.4 Relación de las distintas variables analizadas con la RVS en el total de pacientes .....	64
4.4.1 Regresión logística binaria univariante .....	64
4.4.2 Regresión logística binaria multivariante .....	66
4.4.3 Relación de las variables significativas en el análisis multivariante y la RVS .....	68
4.4.4 Curva COR .....	70
4.5 Relación de las distintas variables analizadas con la RVS en los pacientes tratados con IPs .....	72
4.5.1 Regresión logística binaria univariante .....	72
4.5.2 Regresión logística binaria multivariante .....	73
4.5.3 Relación de las variables significativas en el análisis multivariante y la RVS .....	74

4.5.4 Curva COR .....	76
4.6 Relación de las distintas variables analizadas con la RVS en los pacientes tratados con telaprevir .....	77
4.6.1 Regresión logística binaria univariante .....	77
4.6.2 Regresión logística binaria multivariante .....	78
4.6.3 Relación de las variables significativas en el análisis multivariante y la RVS .....	79
4.7 Relación de las distintas variables analizadas con la RVS en los pacientes tratados con boceprevir .....	80
4.7.1 Regresión logística binaria univariante .....	80
4.7.2 Regresión logística binaria multivariante .....	81
4.7.3 Relación de las variables significativas en el análisis multivariante y la RVS .....	82
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>84</b>
5.1 Cuestiones iniciales y limitaciones del estudio .....	86
5.2 Parámetros predictores de RVS .....	89
5.3 Datos de eficacia de nuestra cohorte .....	95
5.4 Utilidad y perspectivas de futuro .....	97
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>101</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>104</b>
<b>8. COMUNICACIONES EN CONGRESOS .....</b>	<b>119</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del genoma del virus de la hepatitis C .....	25
Figura 2. Esquema de la historia natural de la infección por el VHC .....	27
Figura 3. Evolución de la eficacia en función de los fármacos empleados frente al VHC ...	30
Figura 4. Esquema general de tratamiento. Análisis por intención de tratar .....	61
Figura 5. Relación entre el tipo de tratamiento y la RVS .....	68
Figura 6. Relación entre los neutrófilos basales y la RVS (cohorte completa) .....	69
Figura 7. Relación entre los genotipos del polimorfismo rs12979860 de la IL28B y la RVS .....	69
Figura 8. Relación entre la GGT basal y la RVS (cohorte completa) .....	70
Figura 9. AUC-ROC de la RVS en los todos los pacientes seleccionados para tratamiento .....	70
Figura 10. Relación entre los neutrófilos basales y la RVS (tratados con IP) .....	75
Figura 11. Relación entre la GGT basal y la RVS (tratados con IP) .....	75
Figura 12. AUC-ROC de la RVS en los pacientes tratados con IP .....	76
Figura 13. Relación entre los neutrófilos basales y la RVS (tratados con TLV) .....	79
Figura 14. Relación entre la GGT basal y la RVS (tratados con TLV) .....	80
Figura 15. Relación entre los neutrófilos basales y la RVS (tratados con BOC) .....	82
Figura 16. Relación entre la GGT basal y la RVS (tratados con BOC) .....	83
Figura 17. Fases en el desarrollo de un fármaco .....	85

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Régimen de tratamiento con boceprevir en pacientes sin tratamiento previo, según la información de prescripción .....	41
Tabla 2. Régimen de tratamiento con boceprevir en pacientes tratados previamente (recidivantes, respondedores parciales o no respondedores), de acuerdo con la información de prescripción de la EMA .....	41
Tabla 3. Reglas de parada en triple terapia con boceprevir, según la información de prescripción .....	42
Tabla 4. Régimen de tratamiento con telaprevir en pacientes no tratados previamente y en pacientes recidivantes, según la información de prescripción .....	42
Tabla 5. Régimen de tratamiento con telaprevir en pacientes con respuesta anterior parcial o nula, según la información de prescripción .....	42
Tabla 6. Reglas de parada en triple terapia con telaprevir, según la información de prescripción .....	43
Tabla 7. Variables analizadas .....	54
Tabla 8. Características demográficas, genéticas y clínicas basales .....	58
Tabla 9. Principales variables hematológicas y bioquímicas basales .....	60
Tabla 10. Características del tratamiento .....	62
Tabla 11. Datos de eficacia en los estudios de registro .....	63
Tabla 12. Datos de eficacia en estudios de práctica clínica habitual .....	64
Tabla 13. Análisis univariante por regresión logística en relación con la RVS de todos los pacientes incluidos para tratamiento. Variables con significación estadística .....	65
Tabla 14. Algunas variables sin asociación estadística con la RVS .....	66
Tabla 15. Análisis multivariante en todos los pacientes tratados .....	67
Tabla 16. Parámetros de la Curva COR .....	71
Tabla 17. Valores criterio y coordenadas de la curva COR .....	71
Tabla 18. Análisis univariante por regresión logística en relación con la RVS de los	

pacientes tratados con IP (telaprevir y boceprevir) .....	73
Tabla 19. Análisis multivariante en los pacientes tratados con telaprevir o boceprevir ....	74
Tabla 20. Parámetros de la Curva COR .....	76
Tabla 21. Valores criterio y coordenadas de la curva COR .....	77
Tabla 22. Análisis univariante por regresión logística en relación con la RVS de los pacientes tratados con telaprevir .....	78
Tabla 23. Análisis multivariante en pacientes tratados con telaprevir .....	79
Tabla 24. Análisis univariante por regresión logística en relación con la RVS de los pacientes tratados con boceprevir .....	81
Tabla 25. Análisis multivariante en pacientes tratados con boceprevir .....	82



## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Comorbilidades asociadas .....	126
Anexo 2. Fármacos que tomaban los pacientes al inicio de la terapia antiviral .....	126
Anexo 3. Fármacos prescritos durante la terapia antiviral .....	127
Anexo 4. Características de los pacientes con interrupción de tratamiento por regla de parada en el grupo de tratados con IPs .....	127
Anexo 5. Características de los pacientes con interrupción de tratamiento por efecto adverso en el grupo de tratados con IPs .....	128
Anexo 6. Comparativa de algunas características basales de boceprevir y telaprevir .....	128
Anexo 7-A. AUC-ROC de la RVS en los pacientes tratados con telaprevir .....	129
Anexo 7-B. Parámetros de la Curva COR .....	129
Anexo 7-C. Valores criterio y coordenadas de la curva COR .....	130
Anexo 8-A. AUC-ROC de la RVS en los pacientes tratados con boceprevir .....	130
Anexo 8-B. Parámetros de la Curva COR .....	131
Anexo 8-C. Valores criterio y coordenadas de la curva COR .....	131



# *INTRODUCCIÓN*

# INTRODUCCIÓN

## 1.1 Preámbulo

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se distribuye por todo el mundo y presenta una prevalencia global cercana al 2.5 % (1). En la mayoría de los casos la infección persiste dando lugar a una hepatopatía crónica responsable de la disminución de la supervivencia en los pacientes que la padecen (2).

En los últimos años, concretamente desde 2011 con la aparición de telaprevir y boceprevir, el tratamiento del VHC ha experimentado un desarrollo exponencial permitiendo alcanzar tasas de erradicación difícilmente imaginables un lustro atrás (3, 4). Además, con la nueva generación de antivirales de acción directa (AADs), han surgido nuevas estrategias terapéuticas libres de interferón (IFN) que han permitido reducir los efectos adversos del tratamiento y mejorar su tolerancia de forma significativa.

A pesar de haber alcanzado estos hitos, el VHC representa un problema sanitario de primera magnitud y aún existen campos en los que progresar. Uno de ellos es el pronóstico: detectar en qué pacientes la terapia será eficaz o no. Conocer esto antes de prescribir el tratamiento permitiría, por un lado, evitar efectos adversos a los pacientes en los que el tratamiento no va a ser eficaz, y por otro, contribuir en la optimización del ingente gasto sanitario que la evolución de la medicina, y en particular en la hepatitis C, está acarreado.

De esta manera, se podrían dedicar los recursos sanitarios y económicos a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta y evitar, de este modo, efectos adversos y gastos

innecesarios. Con objeto de indagar en esta dirección, nació este estudio a principios del año 2012, pocos meses después de la aprobación por la Unión Europea de los primeros antivirales de acción directa que iniciaron la revolución actual en el tratamiento frente al virus de la hepatitis C.

En las próximas páginas describiremos las principales características de la infección por el VHC, la importancia de su tratamiento, los fármacos disponibles y las variables relacionadas previamente con la respuesta viral sostenida (RVS), para centrarnos después en los principales objetivos de este estudio enfocado en identificar qué factores basales, demográficos, clínicos o virales se relacionan con el éxito terapéutico de la triple terapia con telaprevir o boceprevir en la práctica clínica habitual y analizar la tasa de éxito de este tratamiento en nuestro Centro.

## **1.2 Epidemiología de la infección por el VHC**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay entre 130 y 150 millones de personas infectadas por el VHC, lo cual supone que está afectada entre un 2 - 2.5 % de la población mundial. Se estima que la mortalidad por enfermedades hepáticas relacionadas con el VHC es de entre 350.000 y 500.000 personas al año (5). En España, la presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C oscila entre el 1.6 y el 2.6 % de la población dependiendo del estudio analizado, lo cual permite estimar entre 480.000 y 760.000 personas infectadas en nuestro país (6, 7). El 60-80 % de los individuos que han tenido contacto con el virus, y muestran por ello anticuerpos frente a la hepatitis C, desarrollarán una infección crónica y presentarán niveles detectables en sangre del ARN del virus. Europa occidental y Europa del Este son, al igual que España, consideradas zonas de

prevalencia moderada (1.5 - 3.5 %). Territorios con gran proximidad geográfica a nuestro país, como son los situados en el Norte de África, se consideran áreas de alta prevalencia del virus (> 3.5 %) (1).

### **1.3 Transmisión**

En términos epidemiológicos, la transmisión del VHC ha tenido lugar principalmente a través del consumo de drogas por vía intravenosa o por la transfusión de hemoderivados.

En cambio, se estima que la transmisión perinatal del VHC es muy poco frecuente (aproximadamente el 5 % de los bebés nacidos de mujeres anti-VHC positivo, aunque el riesgo es dos veces mayor si se trata de mujeres coinfectadas con VIH) y se produce en el momento del nacimiento (6). Como ocurre con el VIH, el riesgo de transmisión del VHC durante el parto está relacionado con la viremia de la madre en el momento del nacimiento.

En cuanto a la transmisión a través de transfusión de hemoderivados, es relevante destacar que los bancos de sangre comenzaron a analizar la sangre de los donantes para detectar la presencia del VHC a principios de la década de los noventa. Afortunadamente, el riesgo de contraer hepatitis C a través de una transfusión sanguínea en la actualidad es menor de 1 por cada millón de unidades transfundidas (8).

Aunque en menor medida, y con la sangre como vector principal, se han descrito otras vías de transmisión del VHC: relaciones sexuales, escarificación religiosa, piercings, hemodiálisis, compartir parafernalia utilizada en la inhalación de drogas, tatuajes, accidente laboral en personal sanitario, inyección de inmunoglobulinas, trasplante de órganos de donantes infectados por el virus, compartir enseres de la vida diaria y iatrogénico (relacionado con mala praxis).

## **1.4 Etiología**

El virus de la hepatitis C, al igual que los virus de la hepatitis A y B, muestra un marcado tropismo por los hepatocitos. En las décadas de los 60 y 70 se desarrollaron métodos diagnósticos para identificar en sangre a los virus de la hepatitis B y A, respectivamente (9). Sin embargo, muchas de las muestras de sangre tomadas para detectar enfermedades hepáticas producidas tras transfusiones resultaban negativas tanto para la hepatitis A como para la hepatitis B. Dado que el modo de transmisión era el mismo, vía hemática, estas muestras no identificadas se clasificaron como “hepatitis no A/ no B”. En la actualidad se cree que el 90-95 % de los casos que entonces se clasificaron como no A/ no B eran, en realidad, casos de hepatitis C (10).

El descubrimiento en 1989 del VHC vino marcado por la utilización de métodos diagnósticos moleculares, así como por la aplicación de un nuevo enfoque científico; mientras que previamente el descubrimiento de virus se había basado en la visualización directa, el análisis y registro de ácido desoxirribonucleico (ADN) complementario obtenido a partir de plasma infectado permitió el aislamiento del VHC (11).

## **1.5 Estructura y ciclo vital del VHC**

El genoma del VHC está constituido por una única molécula de ácido ribonucleico (ARN) de 9.6 Kb y polaridad positiva que codifica un precursor de gran tamaño que se procesa por proteasas del paciente y del propio virus para producir las distintas proteínas virales

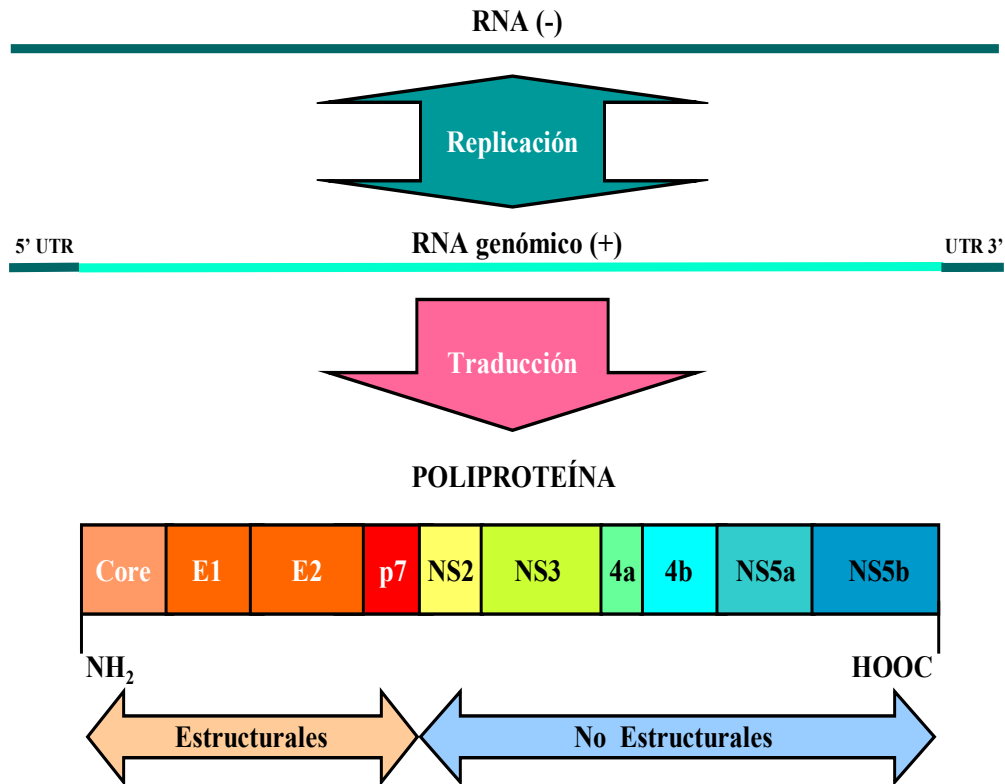
estructurales, nucleocápside y envoltura, y no estructurales (figura 1). El orden de los genes codificantes es: 5'-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3'.

El virus adopta una forma icosaédrica y posee una membrana lipídica sobre la cual protruyen las glicoproteínas estructurales E1 y E2 que presentan regiones hipervariables implicadas en la entrada del virus dentro de la célula huésped mediante la unión a los receptores celulares y su posterior fusión. La nucleocápside está formada por la proteína core que, en cambio, muestra una región estructural más conservada por lo que constituye una diana esencial para la mayoría de métodos diagnósticos.

Entre los genes estructurales y no estructurales se encuentra la región codificante de la proteína p7 que constituye un canal iónico. Los genes NS2 y NS3 codifican dos proteasas que intervienen en el procesamiento de la región no estructural, mientras que el gen NS4A actúa como cofactor de la actividad de la enzima serin-proteasa NS3. NS5A da lugar a dos productos fosforilados (cuya función se desconoce) y NS5B contiene el dominio que codifica la ARN-polimerasa, esencial para la replicación viral.

Una vez unido el virus al receptor del hepatocito, pasa a su interior por un mecanismo de endocitosis con fusión de la membrana viral y la membrana celular. Posteriormente, se libera el ácido nucleico viral hacia el citoplasma del hepatocito donde la replicación tiene lugar (12, 13).





**Figura 1: Esquema del genoma del virus de la hepatitis C** (Cortesía de Sanz Cameno P, Interacción del virus de la hepatitis C con la membrana celular, Gastroenterol Hepatol. 2002 Oct;25(8):521-5)

## 1.6 Variabilidad genética y genotipos

El VHC posee una gran heterogeneidad genética como otros virus ARN. Esto se debe a su alta tasa de producción diaria de viriones (alrededor de  $10^{12}$  al día), a la cuantiosa población viral existente a lo largo de todo el planeta y a la elevada tasa de mutación que presenta el virus debido a la falta de función correctora de errores de la ARN polimerasa. Todo ello dará lugar a una selección por competencia de las variantes con mayor eficiencia replicativa y de supervivencia.

La variabilidad genética del virus, clasificada en diversos genotipos, subtipos y cuasiespecies, determina su distinta susceptibilidad a la triple terapia y a los cada vez más numerosos agentes terapéuticos disponibles. Los genotipos 1, 2 y 3 se presentan prácticamente en cualquier región del mundo, mientras que el resto de genotipos se localiza en zonas geográficas más concretas. De todos ellos, el más frecuente en España y en el mundo es el genotipo 1 (14). En España el genotipo 1 tiene una prevalencia del 76.6 %, siendo el más habitual el subtipo 1b (69.8 %), seguido por el genotipo 3 (12.3 %), el genotipo 4 (7.4 %) y el genotipo 2 (2.7 %) (15). Por último, es importante resaltar que la identificación de los genotipos y subtipos del VHC no solo tiene interés epidemiológico, sino que determina el tipo y la duración del tratamiento antiviral a utilizar.

## **1.7 Historia natural de la enfermedad**

La infección por el VHC produce inicialmente una hepatitis aguda, asintomática y anictérica en más del 75-90 % de las personas afectas, que puede evolucionar hasta en un 60-80 % de casos a una hepatitis crónica; de éstos aproximadamente un 20-30 % desarrollará cirrosis pasados entre 20 y 30 años, y por último, en los pacientes con cirrosis establecida, de un 3 a un 6 % podría sufrir descompensación hepática y de un 1 a un 5 % al año podrá desarrollar hepatocarcinoma (figura 2). En cambio, la hepatitis fulminante secundaria a VHC es muy infrecuente (16-19).

El VHC presenta, por tanto, alta capacidad de inducir una infección crónica. La causa por la que hay en torno a un 30 % de personas que consiguen erradicar el virus tras padecer una hepatitis aguda no es conocida por completo, si bien, hay múltiples factores que se relacionan con un aclaramiento espontáneo del VHC. Entre ellos se han relacionado los

siguientes: raza blanca, aparición de ictericia durante la hepatitis aguda, baja carga viral, sexo femenino, existencia de títulos altos de anticuerpos contra las proteínas estructurales del VHC, la persistencia de una respuesta específica de las células T CD4 y distintos polimorfismos genéticos de las personas infectadas (20-26).

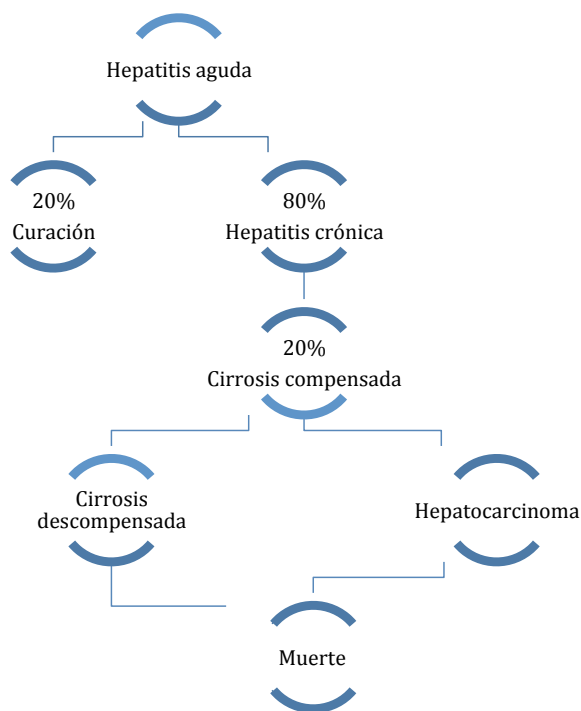


Figura 2: Esquema de la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C

Después de seis meses de persistencia del ARN del VHC en sangre la infección se define como crónica, y esta transición de la fase aguda a la crónica suele ser subclínica.

Como consecuencia de la progresión de la enfermedad, los pacientes pueden desarrollar cirrosis y más tarde ésta puede alcanzar una fase de cirrosis descompensada en la que la hipertensión portal puede conducir a ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, varices esofágicas, encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal. La infección crónica también puede estar asociada a manifestaciones extra-hepáticas como crioglobulinemia, porfiria

cutánea tarda, artralgias, glomerulonefritis membranoproliferativa, síndrome de Sjögren, síndrome de Raynaud, púrpura trombocitopénica idiopática y linfoma no-Hodgkin (27-29). Las muertes asociadas a la hepatitis C crónica son generalmente resultado de las complicaciones de la cirrosis descompensada y del carcinoma hepatocelular. Se estima que la tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes con cirrosis compensada puede llegar hasta el 90 % en comparación con el 50 % para aquellos con cirrosis descompensada (30-32).

## **1.8 Diagnóstico**

La hepatitis crónica por VHC cursa de forma asintomática en la mayoría de los pacientes, por lo que es frecuente que se diagnostique de forma casual tras un análisis que incluya transaminasas. Por otro lado, cerca de un tercio del total de afectos presenta clínica inespecífica y/o hepatomegalia y un escaso número de pacientes desarrolla ictericia, lo cual se considera signo de mal pronóstico.

Analíticamente se suele apreciar en esta fase un aumento de transaminasas, especialmente de GPT, sin embargo, hay pacientes que presentan transaminasas persistentemente normales a pesar de detectarse ARN del VHC en suero. Estos pacientes suelen diagnosticarse en cribado de donantes de sangre o en análisis de empresa y muestran en su mayoría una biopsia hepática con inflamación leve y fibrosis leve o nula, si bien hay que tener asimismo en cuenta que un número muy pequeño de pacientes de este grupo puede presentar un estadio de fibrosis más avanzado.

Las pruebas de laboratorio disponibles para el diagnóstico de infección por el virus C se pueden dividir en indirectas y directas. La prueba indirecta más utilizada es el ensayo de

inmuno-absorción ligado a enzimas (ELISA), que permite detectar anticuerpos anti-VHC y se emplea fundamentalmente para cribado. De otro lado, la detección del ARN del VHC por PCR (reacción en cadena de la polimerasa, del inglés Polimerase Chain Reaction) es una prueba de diagnóstico directo y es esencial para confirmar la replicación activa del virus y asegurar su erradicación tras el tratamiento.

## **1.9 Importancia del tratamiento antiviral frente al virus de la hepatitis C**

La infección por el VHC representa un problema de salud pública de primera magnitud a nivel mundial debido a que es la etiología de un número importante de hepatitis agudas y, sobre todo, porque constituye una de las principales causas de hepatopatía crónica, cirrosis, trasplante hepático y hepatocarcinoma (17, 33, 34).

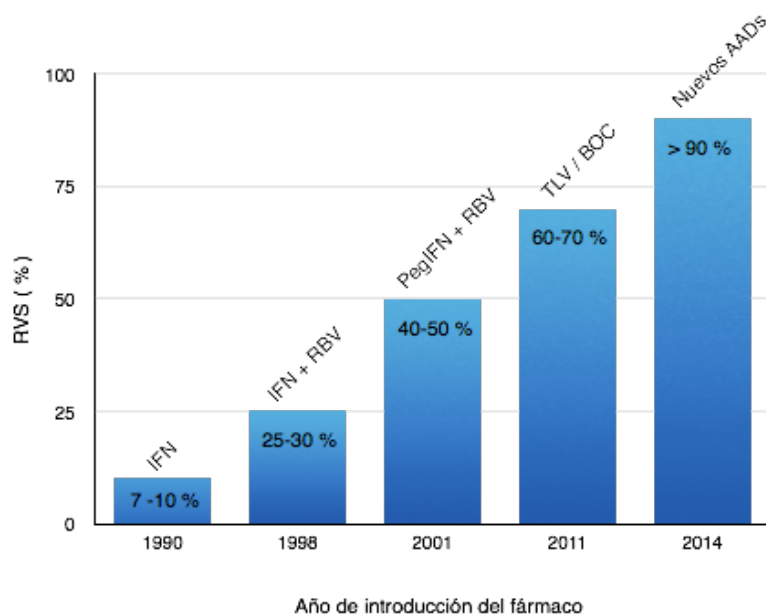
En relación con el manejo que van a precisar los pacientes infectados diferenciamos, por un lado, a aquellos que presentan hepatitis aguda, pues el tratamiento será principalmente de soporte, sintomático y limitado, y por otro, a los pacientes con hepatitis crónica, que precisarán tratamiento antiviral o al menos un seguimiento regular dado el potencial para desarrollar cirrosis o alguna de sus complicaciones.

## **1.10 Tratamientos**

El objetivo del tratamiento en pacientes con hepatopatía crónica es la erradicación del virus, lo cual está en relación con la consecución de la RVS, es decir, alcanzar una carga viral indetectable en sangre periférica con un análisis de alta sensibilidad a las 12 (RVS12) ó 24

semanas (RVS24) después de haber finalizado el tratamiento (35). La RVS se asocia con una probabilidad del 99 % de mantener el ARN del VHC indetectable durante el seguimiento a largo plazo, y alcanzarla se ha relacionado con la disminución de episodios asociados a la hepatopatía, menor necesidad de trasplante y una disminución de la mortalidad por causas hepáticas y extrahepáticas. Incluso en pacientes con cirrosis por VHC, alcanzar la RVS puede revertir la fibrosis y disminuir el riesgo de descompensación y de desarrollar hepatocarcinoma (36, 37).

Como ya se ha introducido, la tasa de RVS ha ido aumentando paulatinamente a medida que se han desarrollado los tratamientos (figura 3); desde los inicios con interferón, más tarde con la combinación de interferón y ribavirina (RBV), seguido de la aparición del interferón pegilado (pegIFN), pasando por la revolución lograda con la triple terapia con inhibidores de la proteasa NS3/4A (telaprevir y boceprevir) y, por último, con la reciente oleada de nuevos antivirales (38).



**Figura 3: Evolución de la eficacia en función de los fármacos empleados frente al VHC**

En cuanto a los pacientes que no alcanzan la RVS pueden experimentar las siguientes situaciones: a) fracaso terapéutico primario, que comprende los llamados pacientes “No respondedores” y que vienen definidos por las reglas de parada; b) recaída viral después de eliminar el ARN del virus durante el tratamiento (“*viral breakthrough*”) o al finalizarlo; y c) sufrir la interrupción debido a los efectos adversos del tratamiento.

En los próximos apartados se exponen las indicaciones y contraindicaciones de tratamiento, así como los medicamentos utilizados en la hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C ordenados según su fecha de autorización.

### **1.11 Indicaciones para tratamiento**

En todos los pacientes con hepatopatía crónica asociada al VHC que deseen recibir tratamiento y que no presenten contraindicaciones para ello, debe considerarse la posibilidad de realizarlo. Sin embargo, puesto que no es posible tratar a todos los pacientes al mismo tiempo, el tratamiento se debe priorizar según el grado de fibrosis, el riesgo de progresión de la enfermedad hacia estadios avanzados, la presencia de manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica y el riesgo de transmisión del VHC. El tratamiento debe programarse, y no debe aplazarse, en los pacientes con fibrosis avanzada (puntuación METAVIR F3 a F4) y en los que presentan manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (vasculitis sintomática asociada a crioglobulinemia mixta secundaria a VHC, nefropatía asociada a inmunocomplejos por VHC y linfoma no Hodgkin de células B). También deben priorizarse pacientes con coinfección por VIH o VHB y aquellos en situación de pre o post-trasplante. Además, con la aparición de los nuevos regímenes libres

de interferón, se incluyen en este grupo de pacientes con prioridad para tratamiento a aquellos con cirrosis descompensada. En pacientes con fibrosis mínima o ausente (F0-F1 de la escala METAVIR) la decisión de aplazar el tratamiento es una opción a considerar que debe tener en cuenta las preferencias y prioridades del paciente, los efectos adversos e implicaciones en la vida diaria del tratamiento, la evolución natural y el riesgo de progresión de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y la edad del paciente. En caso de aplazar el tratamiento debe realizarse un seguimiento regular para identificar posibles signos de progresión y reconsiderar la indicación de tratamiento (35, 39).

## **1.12 Contraindicaciones del tratamiento**

El tratamiento de la hepatitis crónica por VHC con pautas que contengan PegIFN/RBV tiene una contraindicación absoluta en los siguientes grupos de pacientes: mujeres embarazadas o parejas que no desean utilizar una anticoncepción suficiente, pacientes con depresión no controlada, psicosis, epilepsia, patología de la retina, patología autoinmune, enfermedades médicas concomitantes graves y con hepatopatía descompensada.

La utilización de pautas que contengan PegIFN no se recomienda en pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 1500/mm<sup>3</sup> y/o recuento de plaquetas por debajo de 90.000/mm<sup>3</sup>.

No existen actualmente contraindicaciones absolutas para los antivirales de acción directa aprobados en la Unión Europea. Sin embargo, deben utilizarse con precaución en algunas circunstancias. El sofosbuvir debe utilizarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal



grave hasta que se complete su evaluación en este escenario. La seguridad de simeprevir en pacientes con cirrosis descompensada se está evaluando en la actualidad. En el resto de AADs de nueva generación aprobados (ritonavir-paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir) se está evaluando la seguridad en los pacientes con cirrosis descompensada en estadio B de Child y está contraindicada su administración en pacientes con cirrosis descompensada en estadio C de Child. Por último, existe un informe de seguridad de la EMA (European Medicines Agency) que recomienda evitar la administración conjunta de Harvoni (ledipasvir y sofosbuvir) con amiodarona debido al riesgo de bradicardia sintomática grave (35, 39, 40).

### **1.13 Interferón**

El interferón, o los interferones, forman parte de la familia de las citocinas, las cuales son un grupo numeroso (se estima existen de 70 a 100) y heterogéneo de glicoproteínas relacionadas íntimamente con el envío de señales útiles en el proceso de comunicación intercelular de diversas células, particularmente las encargadas de la respuesta inmune.

Su denominación procede de la capacidad de 'interferir' en la replicación viral. Los distintos tipos de interferón conforman una primera línea contra la infección viral y su función principal es restringir localmente su propagación. Los IFNs se clasifican en tres tipos en base a su secuencia de proteínas, receptores afines, loci genéticos y las células responsables de su producción. Estos 3 tipos son: Tipo I (IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\epsilon$ , - $\omega$ ), Tipo II (IFN- $\gamma$ ) y Tipo III (IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2 e IFN- $\lambda$ 3, también llamados IL-29, IL-28A e IL-28B respectivamente) (41).

Sus propiedades antivirales fueron descubiertas en 1957 por Alick Isaacs, Jean Lindenmann y Robin Valentine (42, 43), pero no fue hasta 1991 cuando comenzó a utilizarse de forma habitual contra la hepatitis crónica por el VHC. El aparente éxito del IFN para la hepatitis B, alentó un estudio piloto en 1986 con IFN- $\alpha$  recombinante que fue utilizado para tratar a pacientes con hepatitis no A/ no B, antes incluso de que el virus de la hepatitis C fuera identificado como la causa de la enfermedad (44).

El protocolo de administración general era de tres millones de unidades de interferón alfa, que es el empleado frente al VHC, inyectado tres veces a la semana durante 48 semanas. La tasa de respuesta virológica sostenida fue del 9 % aproximadamente para el genotipo 1 (figura 3) y próxima al 30 % para los genotipos 2 y 3 (44).

Como veremos en los siguientes apartados, tras la aparición de los AADs, su utilización está en desuso dado que los nuevos esquemas terapéuticos libres de interferón parecen presentar mayor eficacia y menores efectos adversos, si bien todavía es necesario que se analicen los resultados de estos nuevos tratamientos a medio y largo plazo.

## **1.14 Ribavirina**

En el año 1998 la tasa de erradicación del virus C mejoró con la combinación de interferón y ribavirina. La ribavirina es un análogo de nucleósido de amplio espectro antiviral que se desarrolló en principio como tratamiento potencial contra el VIH. La ribavirina, sin embargo, resultó no ser eficaz frente al virus de la inmunodeficiencia humana, pero se descubrió que sí presentaba actividad antiviral contra varios flavivirus y se estudió su uso,

inicialmente en monoterapia, para el tratamiento de la hepatitis C. En algunos estudios se comprobó que la ribavirina reducía los niveles de GPT en suero, pero no ejercía efecto erradicador contra el VHC, por lo que se desarrollaron estudios donde se administraba en combinación con interferón y se descubrió que, la unión de ambos, producía una sinergia que se convirtió en un gran avance para el tratamiento de la hepatitis C.

La pauta con estos medicamentos requiere la administración de interferón (3 veces a la semana) junto con ribavirina (800-1.200 mg al día). Los estudios clínicos centrados en esta combinación de fármacos determinaron también la duración del tratamiento: 48 semanas para el genotipo 1 y 24 semanas para el resto de genotipos. Las tasas globales de respuesta virológica sostenida con esta combinación de fármacos son de alrededor del 30 % para el genotipo 1 (figura 3) y superiores para el resto de genotipos (45-48).

### **1.15 Interferón pegilado**

La pegilación es un proceso por el que el polietilenglicol (un compuesto biológicamente inerte) se une a la molécula de interferón, dificultando de esta manera su eliminación del torrente sanguíneo. La ventaja que se obtiene es una concentración mantenida de interferón que facilita la supresión del virus de forma constante y aumenta la probabilidad de erradicarlo. Hay disponibles dos tipos de peginterferón: el peginterferón alfa-2a y el peginterferón alfa-2b, ambos se utilizan en forma de inyección subcutánea semanal y en combinación con ribavirina procurando resultados superiores a los obtenidos con el interferón estándar (figura 3).

En 2001 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó PegIntron (interferón pegilado alfa-2b, Schering). Fue el primer interferón pegilado aprobado para el tratamiento de la hepatitis C y se dosifica ajustado al peso corporal del paciente. La tasa de respuesta virológica sostenida de la monoterapia con PegIntron fue del 14 % para el genotipo 1 y superior para el resto de genotipos. La combinación de PegIntron y ribavirina también fue aprobada en el año 2001 para tratar la hepatitis C, con tasas de respuesta virológica sostenida de alrededor del 40 % para el genotipo 1 y del 80 % para los genotipos 2 y 3 (49, 50).

Un año después, en 2002, fue aprobado Pegasys (interferón pegilado alfa-2a, Roche), que se formuló para administrarse en dosis de 180 microgramos con todos los pacientes sin tomar en consideración su peso, simplificando de esta manera el tratamiento. La tasa de respuesta virológica sostenida con Pegasys fue de alrededor del 30 % para el genotipo 1 y del 60 % para los genotipos 2 y 3. Los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada (un grupo más difícil de tratar) lograron una RVS del 20 % (51-53).

A pesar de los resultado preliminares, en 2009, el estudio IDEAL demostró que ambos tipos de peginterferón mostraban una eficacia y tolerabilidad similares en pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC (54).

Por otra parte, los factores que han sido relacionados con la RVS en pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina son múltiples. En primer lugar, se han descrito factores relacionados con el propio virus en donde destaca el genotipo viral (45, 46, 48, 55-57). Otro grupo importante son los factores relacionados con el paciente, que incluyen polimorfismos genéticos del interferón lambda (IL28B) (58, 59), raza (60, 61), resistencia a la insulina

(62), índice de masa corporal (IMC), carga viral alta (63), presencia de hepatocarcinoma (64), presencia de hipertensión portal (65), y otros múltiples predictores como edad, ausencia de esteatosis hepática significativa, niveles de triglicéridos y de lipoproteínas de alta densidad pretratamiento, uso de estatinas, niveles de vitamina A y D, consumo de café, presencia del alelo HLA DQB1\*0301 o la suplementación con vitamina B12 (66-72). Por último, hay una serie de factores relacionados con la medicación, como la duración del tratamiento y la dosis de ribavirina (73). Además, se han descrito una serie de factores relacionados con la RVS una vez que el tratamiento ya ha comenzado, como la adherencia al tratamiento, la suspensión del tratamiento por causa de un efecto secundario, la respuesta virológica temprana (EVR, del inglés Early Virologic Response: disminución de 2 logaritmos decimales en la semana 12 del tratamiento combinado de IFN y RBV) y la respuesta viral rápida (RVR, del inglés Rapid Virologic Response: ARN del VHC indetectable en semana 4 del tratamiento combinado de Peg-IFN y RBV) (74-76).

### **1.16 Antivirales de acción directa**

En los últimos años, la caracterización molecular del genoma viral ha posibilitado varios descubrimientos importantes que han permitido desarrollar estrategias eficaces para poder erradicar el virus. Por un lado, reveló que el VHC es un virus ARN de cadena positiva que replica su genoma directamente en ARN sin precisar un ADN intermedio de manera que, a diferencia del virus de la hepatitis B, carece de una forma latente nuclear resistente al sistema inmunitario. La caracterización molecular se tradujo además en el reconocimiento de los distintos genotipos virales, permitiendo el desarrollo de regímenes terapéuticos

adaptados a cada uno de ellos según sus características moleculares (77). Por otra parte, ante la dificultad de lograr cultivar el virus con objeto de desarrollar nuevos fármacos, otro hito importante fue la construcción de replicones subgenómicos que albergaran la proteína viral no estructural (NS3-5) responsable de la replicación del genoma. Este avance ha hecho posible realizar ensayos con múltiples tipos de AADs y comprobar cuáles eran más eficaces para bloquear dichas proteínas. Estas moléculas incluyen inhibidores de la proteasa NS3/4A, NS5A, así como inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la ARN-polimerasa NS5B (78).

Asimismo, se ha logrado obtener un aislado viral que infecta de manera eficiente líneas de hepatocitos y que permite una monitorización adecuada, contribuyendo a incrementar el arsenal terapéutico mediante el desarrollo de inhibidores del proceso de entrada del virus, de la traducción y del ensamblado, así como inhibidores que bloquean proteínas del huésped o que bloquean microARNs esenciales para el mantenimiento del ciclo vital del virus.

Un último aspecto a tener en consideración en el desarrollo de antivirales frente al VHC es que éste se ha guiado por la experiencia adquirida en la investigación, más evolucionada, del VIH. Además, estos avances se han podido trasladar a un virus más abordable como es el VHC, poseedor de una estructura genómica menos compleja.

### **1.16.1 Antivirales de acción directa de primera generación**

Los primeros antivirales de acción directa aprobados frente al VHC fueron el telaprevir y el boceprevir, autorizados en mayo de 2011 por la FDA y meses después por la EMA. Ambos

impiden la replicación vírica en las células infectadas mediante la inhibición de la proteasa NS3/4A del VHC.

El esquema de tratamiento con estos primeros AADs, siempre en combinación con PegIFN y RBV, difiere para telaprevir (750 mg/8 h o 1125 mg/12 h, en 2 o 3 comprimidos recubiertos administrados con comida) y boceprevir (800 mg/8 h, en 4 cápsulas administradas con comida). Es necesario señalar que la mayor parte del desarrollo clínico de telaprevir se realizó utilizando interferón pegilado alfa-2a, mientras que todos los estudios de boceprevir se han realizado en combinación con interferón pegilado alfa-2b.

La triple terapia con boceprevir (tablas 1, 2 y 3) se inicia con un periodo de 4 semanas de doble terapia con interferón y ribavirina (lead-in). La razón teórica de la utilización del lead-in es que permite alcanzar concentraciones estacionarias de interferón pegilado y ribavirina, previniendo así la aparición de mutaciones resistentes a boceprevir al disminuir la carga viral (CV). Tras esas 4 semanas, según se observó en los estudios de registro, se pueden dar los tres escenarios que exponemos a continuación de forma simplificada. En primer lugar, los pacientes con muy buena respuesta a interferón (CV indetectable al final del periodo de lead-in en la semana 4) no parecen beneficiarse, en términos de eficacia, de una terapia triple que incluya boceprevir. En segundo lugar, los pacientes con respuesta a interferón (disminución de la CV  $> 1 \log_{10}$  UI/ml en semana 4) obtienen tasas de RVS superiores a aquellos en que la respuesta a interferón es insuficiente (disminución de la CV  $< 1 \log_{10}$  UI/ml en semana 4) y, por tanto, se beneficiarían de la triple terapia con boceprevir. Por último, en los pacientes con mala respuesta a interferón en el lead-in, se suele suspender el tratamiento dado que la probabilidad de respuesta es baja, especialmente si son pacientes con fibrosis avanzada. El esquema terapéutico en la triple terapia con telaprevir (tablas 4, 5 y 6) es más sencillo, pues se inicia directamente con los tres

fármacos. En algunos casos se puede, sin embargo, realizar lead-in en pacientes con poca probabilidad de respuesta como en “no respondedores” a terapias previas antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de proteasa (IP).

Otro aspecto a tener en cuenta es la duración del tratamiento, que depende del tipo de IP, de la respuesta anterior a tratamiento previo, del grado de fibrosis y de la carga viral presente en los análisis de control. La triple terapia con telaprevir se administra durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento con peginterferón y ribavirina. Boceprevir debe administrarse en combinación con interferón pegilado y ribavirina durante 48 semanas.

En pacientes naïve que reciban triple terapia con telaprevir podrá considerarse la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 24 semanas si el ARN-VHC es indetectable en el análisis de control de las semanas 4 y 12 (RVR extendida o eRVR). En pacientes naïve que reciban triple terapia con boceprevir se podrá considerar la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 28 semanas si el ARN-VHC es indetectable en las semanas 8 y 24 de tratamiento (Respuesta temprana a boceprevir o ER, del inglés Early Response). En pacientes con fibrosis avanzada se recomienda mantener el tratamiento en todos los pacientes durante 48 semanas.

Criterios de retirada:

- Si la tasa de ARN del VHC  $> 1.000$  UI/ml en la semana 4 tras el inicio del tratamiento con telaprevir, debe suspenderse.
- Si la tasa de ARN del VHC  $> 100$  UI/ml en la semana 12, todos los tratamientos (ambos inhibidores de la proteasa, interferón pegilado y ribavirina) deben suspenderse.



- Si la tasa de ARN-VHC  $\geq 25$  UI/ml en las semanas 24 o 36, todos los tratamientos deben suspenderse.

Tabla 1. Régimen de tratamiento con boceprevir en pacientes sin tratamiento previo, según la información de prescripción

ARN VHC en semana 8	ARN VHC en semana 12	ARN VHC en semana 24	Duración total del tratamiento
Indetectable	< 100 UI/mL	Indetectable	Mantener triple terapia hasta la semana 28
Detectable	< 100 UI/mL	Indetectable	Mantener triple terapia hasta la semana 36 y después doble terapia hasta la semana 48

Tabla 2. Régimen de tratamiento con boceprevir en pacientes tratados previamente (recidivantes, respondedores parciales o no respondedores), de acuerdo con la información de prescripción de la EMA

ARN VHC en semana 8	ARN VHC en semana 12	ARN VHC en semana 24	Duración total del tratamiento
Detectable o indetectable	< 100 UI/mL	Indetectable	Mantener triple terapia hasta la semana 36 y después doble terapia hasta la semana 48

Tabla 3. Reglas de parada en triple terapia con boceprevir, según la información de prescripción

ARN VHC en semana 12	Acción
> 100 UI/mL	Suspender el tratamiento

Tabla 4. Régimen de tratamiento con telaprevir en pacientes no tratados previamente y en pacientes recidivantes, según la información de prescripción

Carga viral (ARN VHC)	Duración triple terapia (TLV + IFN + RBV)	Duración doble terapia (IFN + RBV)	Duración total del tratamiento
Indetectable en semanas 4 y 12	Primeras 12 semanas	12 semanas adicionales	24 semanas
Detectable pero $\leq 1000$ UI/mL en las semanas 4 y/o 12	Primeras 12 semanas	36 semanas adicionales	48 semanas

TLV: Telaprevir , IFN: Interferón, RBV: Ribavirina

Tabla 5. Régimen de tratamiento con telaprevir en pacientes con respuesta anterior parcial o nula, según la información de prescripción

Duración triple terapia (TLV + IFN + RBV)	Duración doble terapia (IFN + RBV)	Duración total del tratamiento
Primeras 12 semanas	36 semanas adicionales	48 semanas

TLV: Telaprevir , IFN: Interferón, RBV: Ribavirina

Tabla 6. Reglas de parada en triple terapia con telaprevir, según la información de prescripción

Semana de tratamiento	Criterio	Acción
Semana 4 ó 12	Carga viral > 1000	Suspender el tratamiento
Semana 24	ARN VHC detectable	Suspender el tratamiento
Cualquiera	Interrupción de IFN / RBV por cualquier motivo	Suspender telaprevir

IFN: Interferón, RBV: Ribavirina

La estrategia de incorporar un inhibidor de proteasa de primera generación a la biterapia con interferón y ribavirina ha tenido éxito al aumentar las tasas de respuesta virológica sostenida de aproximadamente un 45 % a aproximadamente un 70 % entre los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC. Esta estrategia, sin embargo, tiene una eficacia que viene limitada por el perfil de efectos secundarios del interferón y de estos inhibidores de proteasa, que inducen citopenias, depresión, autoinmunidad y reacciones cutáneas, particularmente prominentes en los pacientes con cirrosis.

Respecto a los factores relacionados con la respuesta viral sostenida en pacientes tratados con triple terapia que incluya telaprevir o boceprevir se han descrito recientemente los siguientes datos de la práctica clínica habitual. Según el estudio de R. K. Sterling y colaboradores, si ajustamos por edad y raza, las *odds ratio* sugieren que la ausencia de cirrosis, genotipo CC de la IL28B, niveles elevados de plaquetas, genotipo viral 1b, mayor

albúmina y hemoglobina y menor bilirrubina antes del inicio del tratamiento, pueden ser predictores útiles relacionados con la obtención de RVS en pacientes tratados con triple terapia que incluya telaprevir. Respecto a los pacientes tratados con boceprevir, los datos sugieren que la ausencia de cirrosis, ausencia de tratamiento previo, genotipo CC de la IL28B, niveles elevados de plaquetas, ausencia de diabetes y en menor medida los niveles de albúmina altos, pueden ser predictores útiles relacionados con la consecución de la RVS (79). Por otro lado, en el reciente estudio de Salmerón y colaboradores los factores que se identificaron como predictores de RVS para ambos IPs fueron genotipo CC de la IL28B, ausencia de fibrosis F4, pacientes recidivantes y GGT (80).

### **1.16.2 Nuevos antivirales de acción directa**

Con objeto de mejorar tanto el perfil de eficacia como el perfil de seguridad del tratamiento frente al VHC, se han desarrollado nuevos AADs. Entre ellos se incluyen: inhibidores de la proteasa NS3/4A como simeprevir, paritaprevir, faldaprevir y asunaprevir; inhibidores de la NS5A como daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir; e inhibidores de la polimerasa NS5B como sofosbuvir y dasabuvir (81). Los nuevos AADs han mostrado la posibilidad de luchar contra el virus mediante el principio de terapia combinada y con ello, además de permitir obtener mayores tasas de curación y menores efectos adversos, han posibilitado prescindir del interferón, evitando así sus incapacitantes efectos secundarios.

Los ensayos clínicos han demostrado tasas de respuesta virológica sostenida superiores al 90 % con el uso de una combinación de estos fármacos vía oral y libres de interferón (35).

Además, las combinaciones de AADs son capaces de incrementar la eficacia no solo entre los pacientes naïve, sino también en los pacientes que previamente eran más difíciles de

tratar como los pacientes con cirrosis, coinfectados con VIH y los pacientes que no han tenido respuesta a tratamientos previos.

A pesar de todo lo expuesto, el alto coste de las nuevas moléculas impedirá su uso en la mayoría de los pacientes infectados en los países de rentas bajas y al menos lo dificultará en los países de rentas medias; en los países de rentas altas será necesario que los contribuyentes destinen mayores recursos económicos para el tratamiento del VHC, lo cual podría conducir al uso selectivo de los AADs en ciertos subgrupos de pacientes (77). Además, todavía es necesario conocer los datos de eficacia y seguridad de estas nuevas moléculas en la práctica clínica habitual a medio y largo plazo.

Con todo esto, el hecho de que no todos los pacientes logren obtener la RVS ha impulsado repetidamente a los investigadores a estudiar qué factores se relacionan con el éxito, o el fracaso, de los distintos tratamientos; por una parte, para dirigir nuevas estrategias terapéuticas, y por otra, para evitar el tratamiento a pacientes con baja probabilidad de respuesta. Este último punto es relevante a su vez por dos motivos: los considerables efectos adversos de la medicación (menores con los nuevos antivirales de acción directa) y el elevado coste directo e indirecto de estos tratamientos.

Así pues, este estudio pretende identificar aquellos factores clínicos, analíticos y virales basales relacionados con la respuesta viral sostenida en los pacientes que reciben tratamiento frente a la hepatitis C con IPs de primera generación, a la espera de la publicación de los datos de los nuevos AADs aprobados por la Administración. Como aspecto diferencial debemos señalar que se lleva a cabo en un Hospital de tercer nivel y permite analizar datos obtenidos en la práctica clínica habitual. Así se incluyen pacientes con distintos grados de fibrosis, distintas estrategias de tratamiento, distintas

comorbilidades, distintos tratamientos concomitantes, distintas características epidemiológicas, y otros múltiples parámetros que el clínico encuentra en su práctica diaria.

## ***OBJETIVOS***

## **2. OBJETIVOS**

**Objetivo principal:** analizar los factores clínicos, analíticos y virales basales relacionados con la respuesta virológica sostenida en los pacientes con indicación de tratamiento frente al virus de la hepatitis C entre el 1 de febrero de 2012 y el 31 de marzo de 2013 en la práctica clínica habitual de nuestro Centro.

**Objetivo secundario:** analizar la tasa de éxito en nuestra cohorte y comparar los resultados obtenidos con los descritos en los estudios de registro y en otros estudios de la práctica clínica habitual.



## *PACIENTES Y MÉTODOS*

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **3.1 Diseño del estudio**

#### **3.1.1 Tipo y ámbito del estudio**

Se realizó un estudio prospectivo por intención de tratar de los pacientes con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 que iniciaron tratamiento antiviral en el periodo comprendido entre el 1 de febrero de 2012 y el 31 de marzo de 2013 en las Consultas Monográficas de Hepatología del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, España.

El Hospital Universitario de La Princesa es un hospital terciario, con acreditación para la docencia de pregrado y postgrado, adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. El presente estudio se diseñó según las normas de Buena Práctica Clínica y fue aprobado por el Comité de Ética de este Centro.

#### **3.1.2 Descripción de la muestra a estudio**

Se incluyeron 105 pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1. Se recogieron numerosas variables demográficas, clínicas, hematológicas, bioquímicas, genéticas, del tratamiento y del virus. Se realizó seguimiento de todos los pacientes desde el inicio del tratamiento hasta 6 meses después de finalizarlo, incluyendo el primer paciente el 1 de febrero de 2012 y recogiendo los últimos datos en septiembre de 2014.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos con edades comprendidas al inicio del tratamiento desde 20 hasta 71 años. Se determinó el estadio de fibrosis mediante Fibroscan ©.

Se incluyeron pacientes con distintas comorbilidades, como linfoma no Hodgkin, crioglobulinemia, porfiria cutánea tarda, talasemia menor o esplenectomía, entre otras. Además se incluyeron pacientes con distintas medicaciones concomitantes como antidiabéticos orales, antihipertensivos, antidepresivos o hipolipemiantes.

Los pacientes seleccionados para tratamiento debían tener una hemoglobina mayor de 12 g/dL en mujeres y de 13 g/dL en hombres, un recuento de neutrófilos por encima de 1.000/mm<sup>3</sup> y un recuento de plaquetas mayor de 80.000/mm<sup>3</sup>.

Se excluyeron pacientes con cirrosis descompensada, hepatocarcinoma, coinfectados con VIH o VHB, alcoholismo activo, genotipo del VHC distinto al 1 y aquellos que no cumplieran los criterios de tratamiento aceptados. Los pacientes incluidos en esta cohorte fueron tratados según los protocolos locales (Protocolo de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y las recomendaciones de la EASL (35). La elección del inhibidor de proteasa fue a discreción del médico tratante.

### **3.2 Determinaciones de laboratorio**

Los principales parámetros analizados a lo largo del tratamiento fueron: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, bilirrubina, GOT, GPT, GGT, INR, albúmina, creatinina, colesterol, HDL, LDL, hierro, ferritina, vitamina B12 y ácido fólico. Además, se realizaron otras determinaciones como la serología de VIH y VHB, carga viral, genotipo del virus y genotipado de la IL28B.

Las determinaciones se realizaron utilizando los métodos empleados y validados en la práctica clínica habitual en los Servicios de Análisis Clínicos, Microbiología y Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

### **3.2.1 Determinación de la carga viral**

El análisis cuantitativo del ARN del VHC se realizó mediante el procedimiento COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative versión 2.0 (Roche Molecular Diagnostics) en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de La Princesa. El límite de detección es de 15 UI/ml.

### **3.2.2 Determinación del genotipo viral**

La determinación del genotipo viral se realizó, en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de La Princesa, mediante un análisis basado en la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) con la tecnología Abbott Real Time HCV Genotype II.

### **3.2.3 Determinación del polimorfismo del gen IL28B (rs12979860)**

El genotipo del polimorfismo rs12979860 de la IL28B se determinó por PCR en tiempo real (LightCycler® 2.0, Roche) mediante el “LightMix Kit IL28B”, validado para el diagnóstico, según las instrucciones del fabricante en el Servicio de Farmacología Clínica. El paciente dio su consentimiento por escrito antes de la realización del test genético.

### 3.3 Determinación de la fibrosis

La evaluación de la fibrosis hepática se llevó a cabo en la Unidad de Ecografía del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa mediante elastografía de transición (Fibroscan® modelo 502, ECHOSENS™). Los resultados de la elastografía se transformaron a estadios de fibrosis según el sistema METAVIR mediante los puntos de corte establecidos por Casterà y cols (82): F0-1 (sin fibrosis o fibrosis leve) para valores menores o iguales a 7.0 KPa, F2 (fibrosis significativa) para valores entre 7.1-9.4 KPa, F3 (fibrosis avanzada) para valores entre 9.5-12.4 KPa y F4 (cirrosis) para valores iguales o mayores a 12.5 KPa.

### 3.4 Análisis estadístico

Se creó una base de datos con los principales parámetros demográficos, clínicos, bioquímicos, genéticos y virales (ver tabla 7). El procesamiento de los datos y el análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS versión 22.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) y MedCalc versión 15.6.1. (Mariakerke, Belgium).

Se realizó en primer lugar una regresión logística univariante para determinar la posible asociación estadística entre las distintas variables y la RVS. La relación entre las variables analizadas y la RVS se expresó mediante *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %). Se transformaron la variable GGT basal en GGT/10 y la variable neutrófilos basales en neutrófilos/1000. Se procede de esta manera, puesto que el cambio de 1 solo neutrófilo o de 1 unidad de GGT son magnitudes con un valor inapreciable y este ajuste permite que los OR y los IC 95 % sean más informativos.

Tabla 7. Variables analizadas

<b>Tabla 7a. VARIABLES CUALITATIVAS</b>	<b>Tabla 7b. VARIABLES CUANTITATIVAS</b>
Sexo	Edad
Hipertensión	Dosis de Ribavirina
Diabetes	Peso, talla, IMC
Dislipemia	Hemoglobina basal
Lead-in	Leucocitos basal
Tipo de tratamiento	Neutrófilos basal
Tipo de interferón	Plaquetas basal
Otras patologías del paciente	Bilirrubina basal
Otros tratamientos del paciente	GPT basal
Serología VIH	GOT basal
Serología VHB	GGT basal
IL28B rs12979860	INR basal
Tratamientos previos	Albúmina basal
Respuesta anterior a tratamiento frente al VHC	Colesterol basal
Genotipo del virus	HDL basal
Fibroscan	LDL basal
Carga viral alta/baja basal	Hierro basal
Respuesta viral sostenida	Ferritina basal
MELD	Vitamina B12 basal
CHILD	Ácido fólico basal
	Nº de tratamientos previos
	Carga viral basal

En segundo lugar, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante selección por pasos y aproximación de eliminación hacia atrás para mantener predictores con  $p < 0.15$ .

Las variables que mostraron una asociación significativa con la RVS en el análisis univariante se seleccionaron para el multivariante según los siguientes criterios:

- Se seleccionaron aquellas variables más relevantes desde el punto de vista clínico y científico.
- De las variables relacionadas entre sí, se incluyeron en el análisis multivariante las que obtuvieron mayor significación estadística en el análisis univariante.

- Las variables cualitativas con más de dos categorías (respuesta anterior a tratamiento, tipo de tratamiento y estadio de fibrosis) se analizaron como variables indicadoras o dummies, codificadas como 0 y 1 ( $n^{\circ}$  de variables indicadoras =  $n^{\circ}$  de categorías - 1).

Finalmente, el rendimiento pronóstico de nuestros modelos en los distintos subgrupos (pacientes seleccionados para tratamiento, pacientes tratados con IP –tanto telaprevir como boceprevir-, pacientes tratados con telaprevir y pacientes tratados con boceprevir) se evaluó por análisis de AUC-ROC (del inglés ROC, Receiver Operating Characteristic) con objeto de discriminar qué pacientes podrán alcanzar la respuesta virológica sostenida con una probabilidad alta. Un modelo se considera predictivo con una  $AUC > 0.7$  (83). La sensibilidad (S), especificidad (E), el valor predictivo positivo (VP+) y negativo (VP-), la razón positiva y negativa de verosimilitud (RV) y la precisión (ACC) se calcularon mediante los métodos habituales. Los puntos de corte óptimos fueron escogidos para maximizar la suma de sensibilidad y especificidad (Índice de Youden). Asimismo, se analizó la relevancia clínica de los puntos de corte con máxima sensibilidad (a costa de una menor especificidad) y de máxima especificidad (a costa de una menor sensibilidad).

## ***RESULTADOS***



## **RESULTADOS**

### **4.1 Características demográficas, genéticas y clínicas basales**

Las principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en este estudio se encuentran recogidas en la tabla 8. De los 105 pacientes incluidos, aproximadamente dos tercios eran hombres y un tercio mujeres. La media de edad de los pacientes fue de 50.8 años con una desviación estándar de  $\pm 9.6$  años. Se estudiaron las principales variables clínicas relacionadas con el paciente como el índice de masa corporal (IMC), el polimorfismo genético rs12979860 de la IL28B, el grado de fibrosis medido mediante elastografía hepática de transición (Fibroscan©) y comorbilidades presentes, incluyendo hipertensión, diabetes, dislipemia, patología hepática concomitante y otras múltiples patologías (ver tabla 8 y anexo 1).

Tabla 8. Características demográficas, genéticas y clínicas basales

Variable	Total de pacientes incluidos n (%) ó media (DS)	Tratados con IPs (TLV y BOC) n (%) ó media (DS)	Tratados con TLV n (%) ó media (DS)	Tratados con BOC n (%) ó media (DS)
Sexo (hombre/mujer)	69 (65.7%) / 36 (34.3%)	51 (68%) / 24 (32%)	31 (66%) / 16 (34%)	20 (71.4%) / 8 (28.6%)
Edad media (años)	50.8 (± 9.6)	51.4 (± 9.5)	49.7 (± 10.3)	54.4 (± 7.3)
Rango de edad (mínima - máxima)	20 – 71	20 – 71	20 - 67	41 - 71
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 (±3.9)	26.3 (± 4.2)	26.9 (± 4.2)	25.4 (± 3.9)
Fibrosis	F 0-1: 13 (12.4%) F 2: 20 (19.0%) F 3: 34 (32.4%) F 4: 38 (36.2%)	F 0-1: 11 (14.7%) F 2: 16 (21.3%) F 3: 24 (32.0%) F 4: 24 (32.0%)	F 0-1: 9 (19.2%) F 2: 12 (25.5%) F 3: 15 (31.9%) F 4: 11 (23.4%)	F 0-1: 2 (7.1%) F 2: 4 (14.3%) F 3: 9 (32.1%) F 4: 13 (46.4%)
Genotipo IL28B	CC 17 (16.2%) CT 54 (51.4%) TT 16 (15.2%) ND 18 (17.1%)	CC 13 (17.3%) CT 41 (54.7%) TT 9 (12.0%) ND 12 (16.0%)	CC 10 (21.3%) CT 20 (42.5%) TT 6 (12.8%) ND 11 (23.4%)	CC 3 (10.7%) CT 21 (75%) TT 3 (10.7%) ND 1 (3.6%)
Dislipemia: si	10 (9.5%)	4 (5.3%)	3 (6.4%)	1 (3.6%)
Diabetes: si	11 (10.5%)	6 (8.0%)	2 (4.2%)	4 (14.3%)
Hipertensión arterial	14 (13.3%)	9 (12.0%)	5 (10.6%)	4 (14.3%)
Serología VIH negativa	105 (100%)	75 (100%)	47 (100%)	28 (100%)
Serología VHB negativa (AgS -)	105 (100%)	75 (100%)	47 (100%)	28 (100%)
Genotipo viral 1a (%) / 1b (%)	19 (18.1%) / 86 (81.9%)	14 (18.7%) / 61 (81.3%)	8 (17%) / 39 (83%)	6 (21.4%) / 22 (78.6%)
CV basal (UI/mL)	4.54 x 10 <sup>6</sup> (± 7.01 x 10 <sup>6</sup> )	5.35 x 10 <sup>6</sup> (± 8.01 x 10 <sup>6</sup> )	5.23 x 10 <sup>6</sup> (± 8.47 x 10 <sup>6</sup> )	5.55 x 10 <sup>6</sup> (7.33 ± x 10 <sup>6</sup> )
CV alta (84) (>800.000 UI / mL)	88 (83.8%)	63 (84%)	39 (83%)	24 (85.7%)
Respuesta anterior a tratamiento	Naïve 17 (16.2%) Recidivante 41 (39%) Respondedor parcial 4 (3.8%) No respondedor 41(39%) ND 2 (2%)	Naïve 10 (13.3%) Recidivante 39 (52.0%) Respondedor parcial 3 (4%) No respondedor 22 (29.3%) ND 1 (1.3%)	Naïve 5 (10.6%) Recidivante 33 (70.2%) Respondedor parcial 0 (0%) No respondedor 8 (17%) ND 1 (2.1%)	Naïve 5 (17.9%) Recidivante 6 (21.4%) Respondedor parcial 3 (10.7%) No respondedor 14 (50%) ND 0 (0%)

## **4.2 Variables hematológicas y bioquímicas**

En la tabla 9 se muestran los principales parámetros hematológicos, perfil hepático, perfil renal, perfil lipídico, albúmina y coagulación de los pacientes incluidos en el presente estudio. Entre los datos más relevantes observamos que los niveles medios de hemoglobina basal se situaron en torno a los 15mg/dL, siendo 12.9 mg/dL el valor mínimo observado en nuestra cohorte de pacientes. Otros parámetros bioquímicos como la bilirrubina, el INR, la albúmina y la creatinina mostraban valores medios dentro del rango de la normalidad en la mayoría de los pacientes. Por último, cabe reseñar que los niveles de plaquetas basales mostraron una variabilidad mayor que el resto de parámetros en función de la fibrosis hepática, con niveles bastante más reducidos en los pacientes con fibrosis F4 evaluada por Fibroscan, como se ha descrito en estudios anteriores (85).

Tabla 9. Principales variables hematológicas y bioquímicas basales

Variables	Total de pacientes incluidos (n=105) media (DS)	Tratados con IPs (TLV y BOC, n=75) media (DS)	Tratados con TLV (n=47) media (DS)	Tratados con BOC (n=28) media (DS)
Hemoglobina (g/dL)	15.65 (± 1.17)	15.76 (± 1.15)	15.81 (± 1.17)	15.69 (± 1.15)
Leucocitos (miles/mm3)	6.17 (± 1.84)	6.18 (± 1.94)	6.36 (± 2.14)	5.89 (± 1.56)
Neutrófilos (miles/mm3)	3.15 (± 1.17)	3.18 (± 1.22)	3.22 (± 1.30)	3.12 (± 1.10)
Plaquetas (miles/mm3)	178.87 (± 62.05)	181.59 (± 60.08)	198.25 (± 59.57)	153.61 (± 50.50)
BR (mg/dL)	0.81 (± 0.36)	0.82 (± 0.39)	0.78 (± 0.34)	0.89 (± 0.47)
GPT (U/L)	88.23 (± 59.13)	83.87 (± 53.64)	77.45 (± 45.20)	94.64 (± 64.91)
GOT (U/L)	66.45 (± 50.39)	58.31 (± 37.77)	50.23 (± 34.54)	71.86 (± 39.67)
GGT (U/L)	74.13 (± 58.25)	68.31 (± 55.35)	60.62 (± 55.36)	81.21 (± 53.85)
INR	0.98 (± 0.11)	0.97 (± 0.05)	0.97 (± 0.04)	0.98 (± 0.05)
Albúmina (g/dL)	4.61 (± 0.29)	4.61 (± 0.31)	4.65 (± 0.28)	4.54 (± 0.35)
Creatinina (mg/dL)	0.81 (± 0.14)	0.84 (± 0.14)	0.86 (± 0.14)	0.81 (± 0.15)
Colesterol (mg/dL)	182.18 (± 35.82)	187.67 (± 34.36)	192.26 (± 35.33)	179.96 (± 31.81)
HDL (mg/dL)	55.07 (± 15.31)	54.67 (± 13.87)	53.60 (± 14.40)	56.37 (± 13.09)
LDL (mg/dL)	109.29 (± 40.41)	111.30 (± 33.38)	115.84 (± 32.94)	104.07 (± 33.40)

### 4.3 Características del tratamiento y eficacia

De los 105 pacientes incluidos en el estudio, 66 fueron sometidos a lead-in y 39 fueron tratados directamente con triple terapia. Entre los pacientes que realizaron lead-in, 21 no superaron esta fase del tratamiento al no disminuir la carga viral al menos un logaritmo decimal y a otros 2 pacientes se les suspendió el tratamiento en semana 4 por efectos

adversos secundarios a biterapia (uno de ellos anemia y neutropenia graves y otro neutropenia muy grave, ambos, además, con mala tolerancia). De los 82 pacientes que pudieron continuar con el tratamiento, 47 recibieron tratamiento con telaprevir, 28 con boceprevir y 7 con doble terapia por RVR (figura 4).

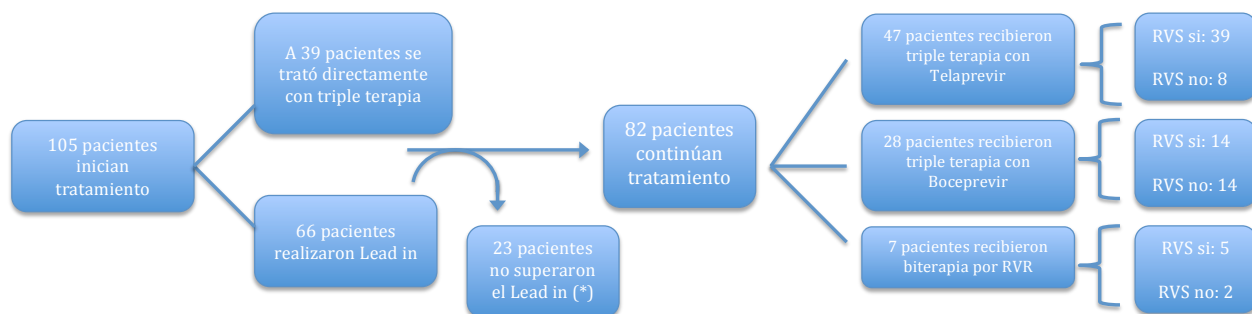


Figura 4. Esquema general de tratamiento. Análisis por intención de tratar

(\*) En 21 pacientes el tratamiento con biterapia no logró disminuir el RNA del VHC, al menos, 1 log10 y en 2 pacientes se suspendió el tratamiento por efecto adverso.

Cuando realizamos el análisis por intención de tratar observamos que, de los 105 pacientes a los que se indicó tratamiento, un 55.2 % alcanzó RVS. En cambio, cuando nos centramos en el grupo de pacientes tratados con IPs, análisis por intención de tratar modificado, alcanzaron RVS el 70.7 % (53 / 75) de dichos pacientes.

Finalmente, la tasa de respuesta viral sostenida para cada tratamiento fue del 83 % (n=39), 50 % (n=14) y 71.4 % (n=5) para los pacientes que recibieron telaprevir, boceprevir y doble terapia por RVR, respectivamente.

Por otra parte, se recopilaron parámetros relacionados con el tratamiento antiviral, medicamentos que tomaba el paciente antes de iniciar la terapia antiviral y medicamentos

prescritos durante la terapia antiviral (Tabla 10 y anexos 2 y 3).

Tabla 10. Características del tratamiento

Características del tratamiento	Total de pacientes incluidos n (%)	Tratados con IPs (TLV y BOC) n (%)	Tratados con TLV n (%)	Tratados con BOC n (%)
RVS	58 (55.2%)	53 (70.7%)	39 (83.0%)	14 (50.0%)
Lead-in	66 (69.3%)	36 (48.0%)	8 (17.0%)	28 (100.0%)
Interferón: - PegIntron - Pegasys	46 (43.8%) 59 (56.2%)	28 (37.3%) 47 (62.7%)	8 (17.0%) 39 (83.0%)	20 (71.4%) 8 (28.6%)
Tipo de tratamiento	TLV 47 (44.8%) BOC 28 (26.7%) Doble terapia por RVR 7 (6.7%) Suspensión tras Lead-in 23 (21.9%)	TLV 47 (44.8%) BOC 28 (26.7%)	TLV 47 (44.8%)	BOC 28 (26.7%)
Nº de tratamientos previos: Naïve 1 tratamiento previo 2 tratamientos previos 3 tratamientos previos ND	17 (16.2%) 50 (47.6%) 30 (28.6%) 8 (7.6%) 0 (0.0%)	10 (13.3%) 38 (50.7%) 18 (24.0%) 8 (10.7%) 1 (1.3%)	5 (10.6%) 24 (51.1%) 11 (23.4%) 7 (14.9%) 0 (0.0%)	5 (17.9%) 15 (53.6%) 7 (25.0%) 1 (3.5%) 0 (0.0%)
Tipo de tratamiento previo frente a la hepatitis C	Naïve 17 (16.2%) IFN 5 (4.8%) IFN + RBV 58 (55.2%) IFN e IFN + RBV 23 (21.9%) ND: 2 (1.9%)	Naïve 10 (13.3%) IFN 5 (6.7%) IFN + RBV 42 (56.0%) IFN e IFN + RBV 17 (22.6%) ND: 1 (1.3%)	Naïve 5 (10.6%) IFN 2 (4.3%) IFN + RBV 24 (51.1%) IFN e IFN + RBV 15 (31.9%) ND: 1 (2.1%)	Naïve 5 (17.9%) IFN 3 (10.7%) IFN + RBV 18 (64.3%) IFN e IFN + RBV 2 (7.1%) ND: 0 (0.0%)
Respuesta anterior a tratamiento	Naïve 17 (16.2%) Recidivante 41 (39.0%) Respondedor parcial 4 (3.8%) No respondedor 41(39.0%) ND 2 (2.0%)	Naïve 10 (13.3%) Recidivante 39 (52.0%) Respondedor parcial 3 (4%) No respondedor 22 (29.3%) ND 1 (1.3%)	Naïve 5 (10.6%) Recidivante 33 (70.2%) Respondedor parcial 0 (0%) No respondedor 8 (17.0%) ND 1 (2.1%)	Naïve 5 (17.9%) Recidivante 6 (21.4%) Respondedor parcial 3 (10.7%) No respondedor 14 (50.0%) ND 0 (0.0%)

Del total de pacientes, 17 no habían recibido tratamiento previo contra el VHC y 88 sí. De éstos, el 39 % habían sido recidivantes, 39 % no respondedores y 3.8 % respondedores parciales.

La tasa de RVS observada en nuestro estudio se comparó con la descrita en los principales estudios de registro y de práctica clínica habitual. La tasa de RVS de los 5 estudios de registro analizados (tabla 11) fue superior a la observada en nuestro Centro (68.2 % frente a 55.2 %), aunque esta diferencia no alcanzo la significación estadística (test  $\chi^2$ ,  $p > 0.05$ ). Por fármaco, la tasa de RVS alcanzada en los estudios de registro de boceprevir (64.5 %) y telaprevir (70.7 %) también fue superior a la RVS obtenida en nuestro Centro (55.2 %, Ns).

Tabla 11. Datos de eficacia en los estudios de registro

ESTUDIO	IP	Tasa de RVS	p *
RESPOND-2	BOC	62%	Ns
SPRINT-2	BOC	67%	Ns
REALIZE	TLV	65%	Ns
ADVANCE	TLV	75% *	< 0.05
ILLUMINATE	TLV	72%	< 0.05

\* Obtenida por  $\chi^2$  en relación con nuestros resultados

\*\* Si no se incluyen a los pacientes del grupo T8PR (triple terapia con telaprevir durante 8 semanas)

Los estudios de la práctica clínica habitual seleccionados (tabla 12) mostraban una RVS muy similar a la de nuestro estudio (55.2 %) o inferiores si tenemos en cuenta la cohorte CUPIC (38 %,  $p < 0.01$ ) y el programa de acceso temprano en España (46 %, Ns).

Tabla 12. Datos de eficacia en estudios de práctica clínica habitual

ESTUDIO	IP	Tasa de RVS	p
CUPIC	TLV, BOC	38%	< 0.01
TARGET	TLV, BOC	52%	Ns
HEP3002	TLV	57%	Ns
ALHAMBRA	TLV, BOC	58%	Ns
Programa de acceso temprano en España	BOC	46%	Ns
US veterans cohort	TLV, BOC	51%	Ns

En relación con la falta de eficacia, se suspendió el tratamiento a 10 pacientes por regla de parada (en 9 pacientes se suspende por regla de parada y en 1 por breakthrough). Además, se suspendió alguno de los fármacos o el tratamiento completo por efecto adverso en 6 pacientes del grupo tratado con IPs (anexos 4 y 5).

#### **4.4 Relación de las distintas variables analizadas con la RVS en el total de pacientes (n = 105)**

##### **4.4.1 Regresión logística binaria univariante**

El análisis de las distintas variables recogidas en relación con la RVS en el total de pacientes (tabla 13) reveló una asociación estadísticamente significativa de diversos parámetros, unos relacionados con el paciente (polimorfismo de la IL28B y estadio de fibrosis hepática), otros relacionados con el tratamiento (respuesta anterior y tipo de tratamiento), y por último variables hematológicas (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y



plaquetas basales) y bioquímicas (GOT, GGT, albúmina, colesterol).

Tabla 13. Análisis univariante por regresión logística en relación con la RVS de todos los pacientes incluidos para tratamiento. Variables con significación estadística

Variables	RVS (n= 58) n (%) ó media (DS)	NR (n= 47) n (%) ó media (DS)	p
Tipo de tratamiento			
- Sin IP*	5 (16.7%)	25 (83.3%)	p<0.001
- Telaprevir	39 (83.0%)	8 (17.0%)	
- Boceprevir	14 (50.0%)	14 (50.0%)	
Hemoglobina basal (g/dL)	15.9 (12.9 – 19.3)	15.2 (13.2 – 17.7)	p=0.024
Leucocitos basal (/mm3)	6080 (3200 – 12680)	5550 (3170 – 9260)	p=0.030
Neutrófilos basal (/mm3)	3060 ( 1870 – 8800)	2670 (1090 – 5350)	p=0.009
Plaquetas basal (miles / mm3)	181 (74 – 372)	146 (69 – 326)	p=0.006
GOT basal (U/L)	39.5 (8 - 154)	63 (27 - 364)	p=0.001
GGT basal (U/L)	36.5 (11 - 227)	94 (15 - 325)	p<0.001
Albúmina basal (g/dL)	4.7 (4.1 – 5.4)	4.6 (3.6 – 5.1)	p=0.021
Colesterol basal (mg/dL)	188 (107 - 273)	171 (105 - 245)	p=0.004
Respuesta anterior			
- Naïve	9 (52.9%)	8 (47.1%)	p=0.001
- Recidivante	32 (76.2%)	10 (23.8%)	
- Respondedor parcial	1 (25.0%)	3 (75.0%)	
- No respondedor	15 (36.6%)	26 (63.4%)	
- ND	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
Fibroscan basal			
- F0-1	10 (76.9%)	3 (23.1%)	p=0.003
- F2	15 (75.0%)	5 (25.0%)	
- F3	18 (52.9%)	16 (47.1%)	
- F4	15 (39.5%)	23 (60.5%)	
IL28B			
- CC	14 (82.4%)	3 (17.6)	p=0.018
- CT / TT	34 (48.6%)	36 (51.4%)	
- ND	10 (55.5%)	8 (44.4)	

\* Sin IP incluye a los que recibieron tratamiento con biterapia por RVR y a los que recibieron tratamiento con biterapia durante 4 semanas y no superaron la fase de lead-in.

En cambio, algunas variables no obtuvieron significación estadística en nuestro estudio (ver tabla 14) como por ejemplo edad, IMC y otras variables bioquímicas (BR, GPT, INR) o relacionadas con el virus (genotipo).

Tabla 14. Algunas variables sin asociación estadística con la RVS

Variables	<b>RVS (n= 58)</b> n (%) ó media (DS)	<b>NR (n= 47)</b> n (%) ó media (DS)	p
Edad (años)	49.8 (10.3)	52.1 (8.7)	p = 0.219
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26.4 (4.0)	25.4 (3.9)	p = 0.203
BR basal (mg/dL)	0.79 (0.38)	0.84 (0.34)	p = 0.446
GPT basal (UI)	78.9 (56.1)	99.6 (61.3)	p = 0.083
INR basal	0.97 (0.04)	0.99 (0.15)	p = 0.387
Creatinina basal (mg/dL)	0.83 (0.15)	0.79 (0.13)	p = 0.201
Número de tratamientos previos	1.34 (0.90)	1.20 (0.72)	p = 0.362
Genotipo 1a / 1b	9 (15.5%) / 49 (84.5%)	10 (21.3%) / 37 (78.7%)	p = 0.447
Carga viral basal (UI/mL)	4.8 x 10 <sup>6</sup> (7.5 x 10 <sup>6</sup> )	4.2 x 10 <sup>6</sup> (6.4 x 10 <sup>6</sup> )	p = 0.627
Carga viral alta (>800.000 UI/mL)	47 (81.0)	41 (87.2)	p = 0.394

Finalmente, en el anexo 1 mostramos la eficacia obtenida en pacientes con ciertas comorbilidades asociadas como síndrome ansioso-depresivo, psoriasis, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia o pacientes con patología hemato-oncológica.

#### 4.4.2 Regresión logística binaria multivariante

Como se explicó previamente en el apartado “Pacientes y métodos”, las variables a incluir en el análisis multivariante se seleccionaron en función de su significación estadística tras el estudio univariante y en base a su relevancia clínica y científica.

En caso de obtener 2 ó más variables significativas relacionadas entre sí, se incluyó en el análisis multivariante exclusivamente aquella con mayor significación estadística (86). A modo de ejemplo, debido a que el número de neutrófilos se relaciona con el número de leucocitos, se excluyó la variable leucocitos del análisis al presentar menor asociación con la RVS en este grupo de pacientes. Siguiendo estas premisas, se incluyeron las siguientes covariables basales en el análisis multivariante: tipo de tratamiento, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, albúmina, GOT, GGT, colesterol, fibrosis evaluada por Fibroscan, respuesta anterior a tratamiento e IL28B, siendo la RVS la variable dependiente.

En la tabla 15 se muestran las variables relacionadas de forma independiente con la RVS. Las variables basales hemoglobina, plaquetas, GOT, albúmina, colesterol, respuesta anterior a tratamiento y fibrosis perdieron la significación estadística tras el ajuste por otras covariables en el análisis multivariante.

Tabla 15. Análisis multivariante en todos los pacientes tratados

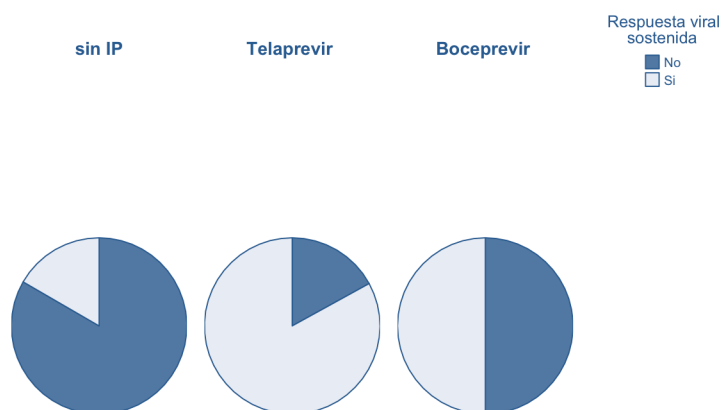
Variables	OR	I.C. 95.0% para OR		p
		inferior	superior	
Tipo de tratamiento *				0.001
Telaprevir	34.264	5.623	208.789	p<0.001
Boceprevir	12.750	2.251	72.217	0.004
GGT basal **	0.841	0.742	0.953	0.007
Neutrófilos basales	3.156	1.501	6.635	0.002
IL28B (CC)	6.867	1.041	45.278	0.045

\* El contraste se realiza respecto a los tratados sin IP.

\*\* Se ha transformado la variable GGT basal en GGT (U/L)/10 y la variable neutrófilos basales en neutrófilos (por mm<sup>3</sup>)/1000 para que los OR y los IC 95% sean más informativos.

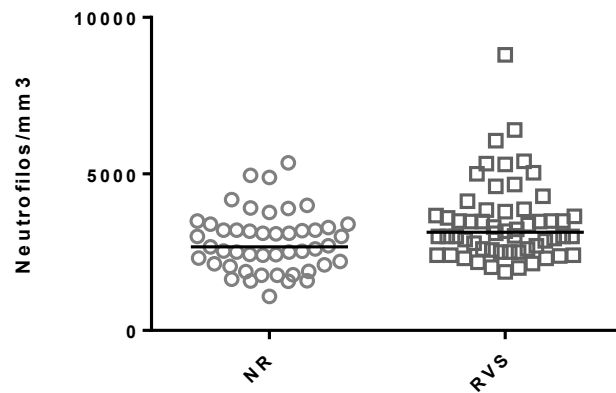
#### 4.4.3 Relación de las variables significativas en el análisis multivariante y la RVS

En la figura 5 se muestra la tasa de RVS de los pacientes en función del tratamiento recibido. Como se puede apreciar, los pacientes que recibieron tratamiento con triple terapia que incluía telaprevir como inhibidor de la proteasa obtuvieron RVS en el 83 % de los casos, mientras que los pacientes que recibieron tratamiento con triple terapia con boceprevir como inhibidor de la proteasa mostraron RVS un 50 % de ellos. Por último, de los 30 pacientes que no recibieron IP se alcanzó RVS solo en el 16 % de los casos; 21 pacientes no superaron el lead-in por fracaso virológico, otros 2 no superaron dicha fase por efecto adverso y el resto fue tratado con biterapia por RVR.



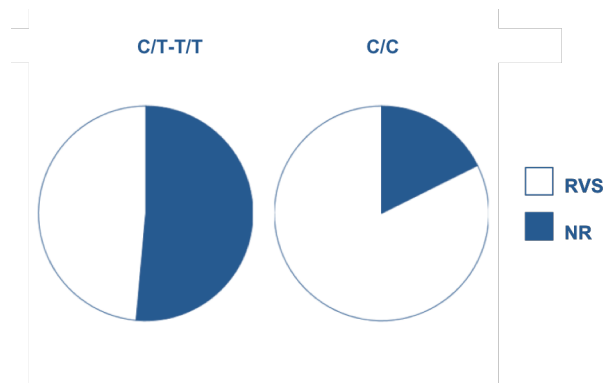
**Figura 5. Relación entre el tipo de tratamiento y la RVS**

En la figura siguiente se puede comprobar que la eficacia fue superior en los pacientes con mayor número de neutrófilos basales.



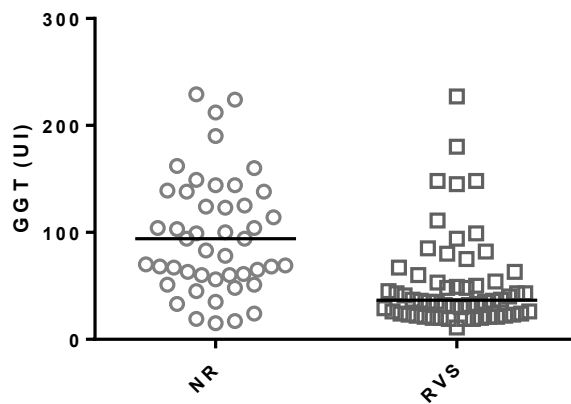
**Figura 6. Relación entre los neutrófilos basales y la RVS (cohorte completa). La línea central indica el valor de la mediana del número de neutrófilos/mm<sup>3</sup> en los grupos de pacientes no respondedores (NR) y respondedores (RVS)**

Asimismo, como se aprecia en la figura 7, los pacientes portadores del genotipo CC de la IL28B mostraban una mayor tasa de RVS que los pacientes portadores del alelo T (84.2 frente a 48.6 %).



**Figura 7. Relación entre los genotipos del polimorfismo rs12979860 de la IL28B y la RVS**

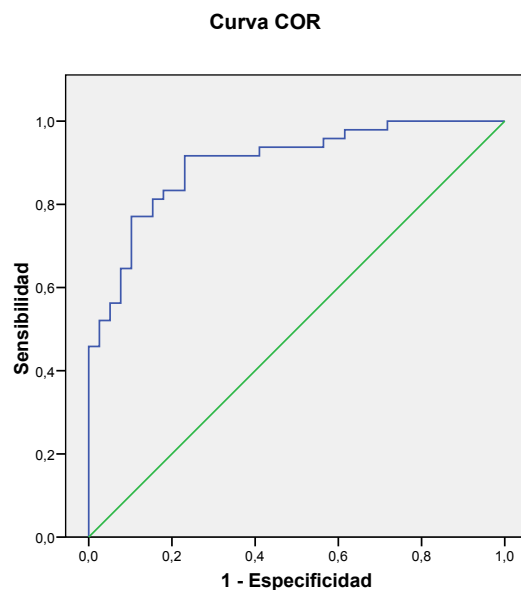
Por último, como mostró el análisis multivariante, los pacientes con niveles basales de GGT más elevados respondían claramente peor al tratamiento que los que mostraban niveles inferiores (figura 8).



**Figura 8.** Relación entre la GGT basal y la RVS (cohorte completa). La línea central indica el valor de la mediana de la GGT (U/L) en los grupos de pacientes no respondedores (NR) y respondedores (RVS)

#### 4.4.4 Curva COR

Las variables seleccionadas a partir del análisis multivariante se emplearon para crear un modelo predictivo de respuesta al tratamiento. La sensibilidad y especificidad en cada punto del modelo se representó gráficamente para la obtención de su área bajo la curva AUC-ROC, cuyo resultado fue excelente ( $\text{AUC-ROC} = 0.9$ , figura 9).



**Figura 9.** AUC-ROC de la RVS en los todos los pacientes seleccionados para tratamiento

Tabla 16. Parámetros de la Curva COR

Variable de clasificación	RVS
Tamaño de la muestra	87
RVS si	48 (55.17%)
RVS no	39 (44.83%)
Área bajo la curva COR (AUC)	0.900
Error estándar <sup>a</sup>	0.0323
Intervalo de confianza 95% <sup>b</sup>	0.817 a 0.954
z statistic	12.375
Significación p (Area=0.5)	<0.0001

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988      <sup>b</sup> Binomial exact

Entre los distintos valores del algoritmo de RVS obtenido se seleccionaron aquellos con el 100 % de sensibilidad, el 100 % de especificidad o el correspondiente a la máxima sensibilidad y especificidad conjunta (índice de Youden).

Tabla 17. Valores criterio y coordenadas de la curva COR

Criterio	Valor del criterio en el modelo	S %	E %	RV+	RV -	VP+ %	VP- %	Precisión %
Máxima sensibilidad	>0.07466	100.0	28.2	1.4	0.0	63.2	100.0	67.8
Índice de Youden	>0.37948	91.7	76.9	3.9	0.1	83.0	88.2	85.1
Máxima especificidad	>0.90266	45.8	100.0	-	0.5	100.0	60.0	68.9

S: sensibilidad, E: especificidad, VP+: valor predictivo positivo, VP-: valor predictivo negativo.

Como se puede observar, el criterio de máxima sensibilidad (S = 100 %) y VP- del 100 % presenta una discreta especificidad del 28.2 % y una precisión del 67.8 %. Con el criterio de máxima especificidad (E = 100 %) y VP+ del 100 %, la sensibilidad es del 45.8 % y la precisión es aproximadamente la misma (68.9 %). En cambio, el punto de corte óptimo

para nuestro modelo (correspondiente al índice de Youden) muestra unos valores de sensibilidad (91.7 %), especificidad (76.9 %), VP+ (83.0 %) y VP- (88.2 %) elevados, con una precisión del 85.1 %, igualmente alta.

De forma análoga a lo observado para todos los pacientes incluidos inicialmente para tratamiento, se realizó el estudio en otros tres grupos: pacientes tratados con IP (tanto telaprevir como boceprevir), pacientes tratados con telaprevir y pacientes tratados con boceprevir, como se muestra en los siguientes apartados.

#### **4.5 Relación de las distintas variables analizadas con la RVS en los pacientes tratados con IPs (telaprevir y boceprevir, n = 75)**

En este apartado mostramos los resultados que describen la relación entre las distintas variables recogidas y la RVS en los 75 pacientes que recibieron, al menos, una dosis de IP. De ellos 47 recibieron telaprevir y 28 boceprevir.

##### **4.5.1 Regresión logística binaria univariante**

En primer lugar se realizó el análisis por regresión logística univariante para determinar aquellas variables con significación estadística respecto a la RVS.

Como comprobamos en la tabla siguiente, las variables relacionadas estadísticamente con la RVS en el análisis univariante fueron: tipo de tratamiento, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, GOT y GGT.



Tabla 18. Análisis univariante por regresión logística en relación con la RVS de los pacientes tratados con IP (telaprevir y boceprevir)

Variables	RVS (n= 53) n (%) ó media (DS)	NR (n= 22) n (%) ó media (DS)	p
Tipo de tratamiento - Telaprevir - Boceprevir	39 (73.6%) 14 (26.4%)	8 (36.4%) 14 (63.6%)	p=0.002
Hemoglobina basal (g/dL)	15.9 (12.9 – 18.6)	15.2 (14.3 – 17.7)	Ns
Leucocitos basal (/mm3)	6070 (3200 – 12680)	5450 (3170 – 9260)	p=0.028
Neutrófilos basal (/mm3)	3020 ( 1870 – 8800)	2605 (1090 – 4000)	p=0.009
Plaquetas basal (miles / mm3)	179 (74 – 372)	145.5 (72 – 268)	p=0.026
GOT basal (U/L)	40 (8 - 154)	66.5 (27 - 198)	p=0.008
GGT basal (U/L)	37 (11 - 227)	96.5 (19 - 325)	p=0.004
Albúmina basal (g/dL)	4.7 (4.1 – 5.4)	4.6 (3.6 – 5.1)	Ns
Colesterol basal (mg/dL)	188 (107 - 273)	179.5 (105 - 245)	Ns
Respuesta anterior - Naïve - Recidivante - Respondedor parcial - No respondedor - ND	5 (50.0%) 32 (82.1%) 1 (33.3%) 14 (63.6%) 1 (100.0%)	5 (50.0%) 7 (17.9%) 2 (66.7%) 8 (36.4%) 0 (0.0%)	Ns
Fibroscan basal - F0-1 - F2 - F3 - F4	9 (81.8%) 13 (81.3%) 16 (66.7%) 15 (62.5%)	2 (18.2%) 3 (18.7%) 8 (33.3%) 9 (37.5%)	Ns
IL28B - CC - CT / TT - ND	12 (92.3%) 31 (62.0%) 10 (83.3%)	1 (7.7%) 19 (38.0%) 2 (16.6%)	0.08

#### 4.5.2 Regresión logística binaria multivariante

La selección de las variables introducidas en el modelo multivariante se realizó como se ha comentado anteriormente. De esta manera, las covariables seleccionadas fueron: tipo de

tratamiento, neutrófilos, plaquetas, GOT y GGT basales. Se excluyó del modelo la variable leucocitos por su relación directa con los neutrófilos y su menor significación estadística.

De las 5 variables incluidas en el análisis multivariante solo 3 (tipo de tratamiento, neutrófilos y GGT basales) mantuvieron relación significativa con la RVS. En cambio, plaquetas y GOT basales no alcanzaron la significación estadística, por lo que fueron excluidas.

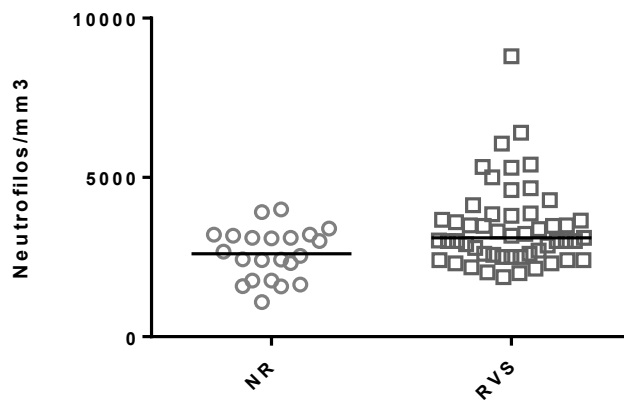
Tabla 19. Análisis multivariante en pacientes tratados con telaprevir o boceprevir

Variable	OR	I.C. 95,0% para OR		p
		inferior	superior	
Tipo de tratamiento	0.206	0.059	0.720	0.013
GGT basal	0.850	0.748	0.966	0.013
Neutrófilos basales	3.231	1.383	7.546	0.007

Se ha transformado la variable GGT basal en GGT (U/L)/10 y la variable neutrófilos basales en neutrófilos (por mm<sup>3</sup>)/1000 para que los OR y los IC 95% sean más informativos. El OR se calcula para boceprevir respecto a telaprevir (menor probabilidad de RVS)

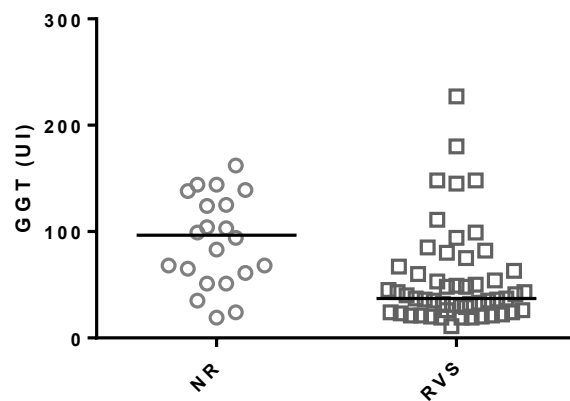
### 4.5.3 Relación de las variables significativas en el análisis multivariante y la RVS

En la figura 10 se muestra, al igual que comprobamos en el total de pacientes (apartado 4.4.3), que los sujetos con mayor número de neutrófilos basales lograron RVS con más frecuencia que los que partían de un número de neutrófilos menor.



**Figura 10. Relación entre los neutrófilos basales y la RVS (tratados con IP). La línea central indica el valor de la mediana del número de neutrófilos/mm<sup>3</sup> en los grupos de pacientes no respondedores (NR) y respondedores (RVS)**

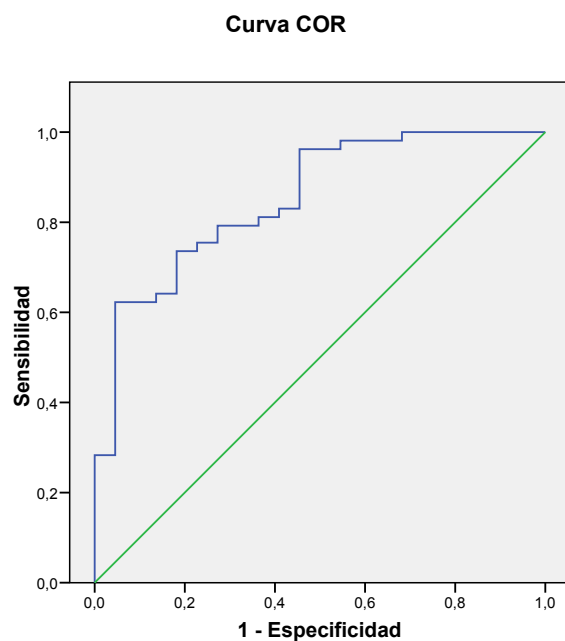
Asimismo, en los sujetos tratados con triple terapia observamos nuevamente que los pacientes no respondedores presentaban una mediana de GGT claramente superior que los que si alcanzaban la RVS (figura 11).



**Figura 11. Relación entre la GGT basal y la RVS (tratados con IP). La línea central indica el valor de la mediana de la GGT (U/L) en los grupos de pacientes no respondedores (NR) y respondedores (RVS)**

#### 4.5.4 Curva COR

El modelo predictivo de RVS generado a partir de las variables relacionadas en el grupo de pacientes tratados con IPs mostró un valor de AUC-ROC muy aceptable (AUC-ROC = 0.852, figura 12).



**Figura 12. AUC-ROC de la RVS en los pacientes tratados con IP**

**Tabla 20. Parámetros de la Curva COR**

Variable de clasificación	RVS
Tamaño de la muestra	75
RVS si	53 (70.67%)
RVS no	22 (29.33%)
Área bajo la curva COR (AUC)	0.852
Error estándar <sup>a</sup>	0.0472
Intervalo de confianza 95% <sup>b</sup>	0.752 a 0.924
z statistic	7.462
Significación p (Area=0.5)	<0.0001

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988    <sup>b</sup> Binomial exact

Tabla 21. Valores criterio y coordenadas de la curva COR

Criterio	Valor del criterio en el modelo	S %	E %	RV+	RV-	VP+ %	VP- %	Precisión %
Máxima sensibilidad	>0.26019	100.0	31.8	1.5	0.0	77.9	100.0	80.0
Índice de Youden	>0.82531	62.3	95.5	13.7	0.4	97.1	51.2	72.0
Máxima especificidad	>0.94653	26.4	100.0	-	0.7	100.0	36.1	48.0

S: sensibilidad, E: especificidad, VP+: valor predictivo positivo, VP-: valor predictivo negativo.

Con el criterio de máxima sensibilidad y VP-, comprobamos como la especificidad descende hasta un 31.8 % y la precisión es alta (80.0 %). Con el criterio de máxima especificidad y VP+, la sensibilidad descende hasta el 26.4 % y la precisión es del 48.0 %. El punto de corte correspondiente al índice Youden para este modelo muestra una sensibilidad del 62.3 %, una especificidad del 95.5 % y una precisión del 72.0 %, algo menor que la obtenida con el criterio de máxima sensibilidad.

## 4.6 Relación de las distintas variables analizadas con la RVS en los pacientes tratados con telaprevir (n = 47)

### 4.6.1 Regresión logística binaria univariante

Asimismo y de forma análoga a lo expuesto en los apartados anteriores, se analizó la relación de las distintas variables recogidas y la RVS en el grupo de 47 pacientes que recibieron triple terapia con telaprevir. Tras analizar estos datos mediante regresión logística binaria univariante comprobamos que las variables neutrófilos, GPT y GGT basales se relacionaban significativamente con la RVS (Tabla 22).

Tabla 22. Análisis univariante por regresión logística en relación con la RVS de los pacientes tratados con telaprevir

Variables	RVS (n= 39) n (%) ó media (DS)	NR (n= 8) n (%) ó media (DS)	p
Hemoglobina basal (g/dL)	15.9 (12.9 – 18.6)	15.8 (14.8 – 17.7)	Ns
Leucocitos basal (/mm3)	6090 (3400 – 12680)	5515 (3170 – 6500)	Ns
Neutrófilos basal (/mm3)	3000 ( 2000 – 8800)	2655 (1090 – 3400)	p=0.038
Plaquetas basal (miles / mm3)	186 (120 – 372)	154 (128 – 268)	Ns
GPT basal (U/L)	57 (26 - 192)	97.5 (51 - 228)	p=0.038
GGT basal (U/L)	37 (11 - 148)	93 (19 - 325)	p=0.042
Albúmina basal (g/dL)	4.7 (4.1 – 5.4)	4.6 (4.1 – 5.1)	Ns
Colesterol basal (mg/dL)	190 (107 - 273)	189.5 (153 - 245)	Ns
Respuesta anterior - Naïve - Recidivante - No respondedor - ND	3 (60.0%) 29 (87.9%) 6 (75.0%) 1 (100.0%)	2 (40.0%) 4 (12.1%) 2 (25.0%) 0 (0.0%)	Ns
Fibroscan basal - F0-1 - F2 - F3 - F4	7 (77.8%) 12 (100.0%) 11 (73.3%) 9 (81.8%)	2 (22.2%) 0 (0.0%) 4 (26.7%) 2 (18.2%)	Ns
IL28B - CC - CT / TT - ND	9 (90.0%) 20 (76.9%) 10 (90.9%)	1 (10.0%) 6 (23.1%) 1 (9.1%)	Ns

#### 4.6.2 Regresión logística binaria multivariante

En el estudio conjunto de las variables que mostraron mayor asociación estadística con el éxito terapéutico en el grupo de pacientes tratados con telaprevir (Neutrófilos, GPT y GGT basales) la variable GPT basal resultaba finalmente excluida. Por tanto, las variables Neutrófilos y GGT basales conformaron el modelo multivariante de RVS en este grupo de pacientes (Tabla 23). El análisis AUC-COR del modelo obtenido se incluye en el anexo 7 debido al discreto tamaño muestral de este subgrupo de pacientes.

Tabla 23. Análisis multivariante en pacientes tratados con telaprevir

Variables	OR	I.C. 95.0% para OR		p
		inferior	superior	
GGT basal	0.863	0.723	1.030	0.102
Neutrófilos basales	3.531	0.885	14.089	0.074

Se ha transformado la variable GGT basal en GGT (U/L)/10 y la variable neutrófilos basales en neutrófilos(por mm<sup>3</sup>)/1000 para que los OR y los IC 95% sean más informativos

### 4.6.3 Relación de las variables significativas en el análisis multivariante y la RVS

En las figuras 13 y 14 comprobamos nuevamente cómo los pacientes que obtuvieron RVS mostraban niveles basales de neutrófilos superiores a los pacientes no respondedores y que los pacientes con niveles basales de GGT más elevados respondían claramente peor al tratamiento que los que mostraban niveles inferiores, de forma similar a lo descrito en el total de pacientes (apartado 4.4) y en el grupo de pacientes tratados con IPs (apartado 4.5).

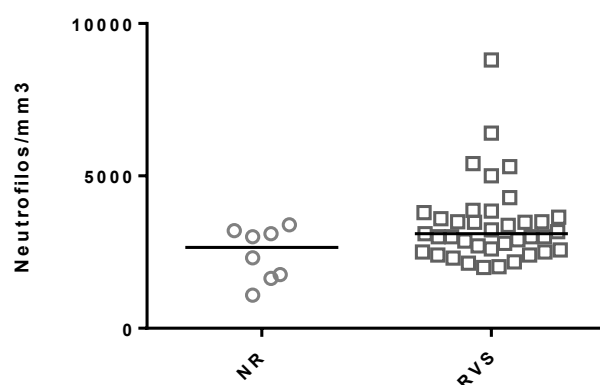
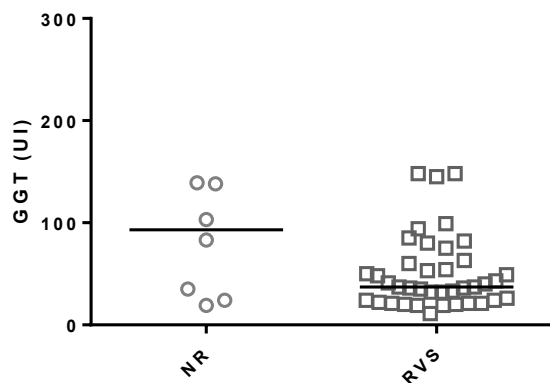


Figura 13. Relación entre los neutrófilos basales y la RVS (tratados con TLV). La línea central indica el valor de la mediana del número de neutrófilos/mm<sup>3</sup> en los grupos de pacientes no respondedores (NR) y respondedores (RVS)



**Figura 14. Relación entre la GGT basal y la RVS (tratados con TLV). La línea central indica el valor de la mediana de la GGT (U/L) en los grupos de pacientes no respondedores (NR) y respondedores (RVS)**

## **4.7 Relación de las distintas variables analizadas con la RVS en los pacientes tratados con boceprevir (n = 28)**

### **4.7.1 Regresión logística binaria univariante**

Finalmente, se analizó mediante regresión logística univariante la relación estadística de las distintas variables recogidas y la RVS en los 28 pacientes que recibieron triple terapia con boceprevir. En este subgrupo de pacientes las variables con mayor asociación fueron nuevamente, como vemos en la siguiente tabla, neutrófilos y GGT basales.



Tabla 24. Análisis univariante por regresión logística en relación con la RVS de los pacientes tratados con boceprevir

Variables	RVS (n= 14) n (%) ó media (DS)	NR (n= 14) n (%) ó media (DS)	p
Hemoglobina basal (g/dL)	16 (14 – 18)	15.1 (14.3 – 17.5)	Ns
Leucocitos basal (/mm3)	5810 (3200 – 9200)	5195 (4170 – 9260)	Ns
Neutrófilos basal (/mm3)	3160 ( 1870 – 6060)	2605 (1580 – 4000)	p=0.064
Plaquetas basal (miles / mm3)	173.5 (74 – 303)	144.5 (72 – 217)	Ns
GOT basal (U/L)	45 (23 - 154)	79 (41 - 130)	Ns
GGT basal (U/L)	39 (29 - 227)	96.5 (51 - 162)	p=0.12
Albúmina basal (g/dL)	4.6 (4.1 – 5.1)	4.6 (3.6 – 4.9)	Ns
Colesterol basal (mg/dL)	183.5 (138 - 273)	178 (105 - 206)	Ns
Respuesta anterior - Naïve - Recidivante - Respondedor parcial - No respondedor	2 (40.0%) 3 (50.0%) 1 (33.3%) 8 (57.1%)	3 (60.0%) 3 (50.0%) 2 (66.7%) 6 (42.9%)	Ns
Fibroscan basal - F0-1 - F2 - F3 - F4	2 (100.0%) 1 (25.0%) 5 (55.6%) 6 (46.2%)	0 (0.0%) 3 (75.0%) 4 (44.4%) 7 (53.8%)	Ns
IL28B - CC - CT / TT - ND	3 (100.0%) 11 (45.8%) 0 (0.0%)	0 (0.0%) 13 (54.2%) 1 (100.0%)	0.07

#### 4.7.2 Regresión logística binaria multivariante

Tras realizar el análisis multivariante, las variables neutrófilos basales (p=0.044) y GGT basal (p=0.065) quedaron retenidas en el modelo de RVS para los pacientes tratados con boceprevir como vemos en la tabla 25. La sensibilidad, especificidad y precisión del modelo, junto con otros parámetros de relevancia obtenidos tras el análisis AUC-ROC, se muestran en el anexo 8 debido al reducido número de pacientes en este subgrupo.

Tabla 25. Análisis multivariante en pacientes tratados con boceprevir

	OR	I.C. 95.0% para OR		p
		inferior	superior	
Neutrófilos basales	3.174	1.034	9.745	0.044
GGT basal	0.839	0.697	1.011	0.065

Se ha transformado la variable GGT basal en GGT (U/L)/10 y la variable neutrófilos basales en neutrófilos(por  $\text{mm}^3$ )/1000 para que los OR y los IC 95% sean más informativos

#### 4.7.3 Relación de las variables significativas en el análisis multivariante y la RVS

De forma similar a lo observado en el resto de grupos analizados, comprobamos que los pacientes con RVS mostraban un mayor número de neutrófilos basales y menores niveles de GGT, mientras que los pacientes NR partían de un número de neutrófilos menor y niveles basales de GGT más elevados (figuras 15 y 16).

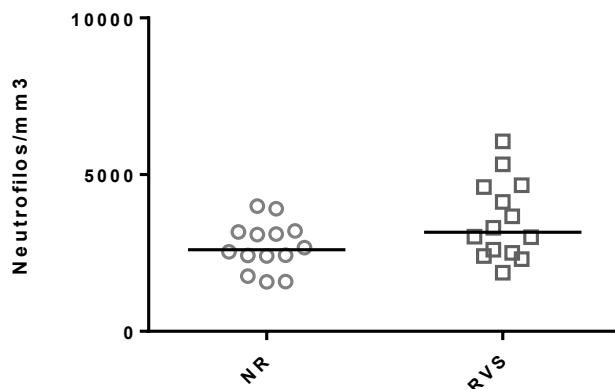
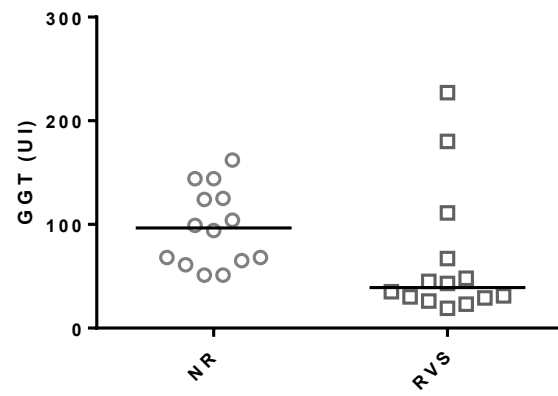


Figura 15. Relación entre los neutrófilos basales y la RVS (tratados con BOC). La línea central indica el valor de la mediana del número de neutrófilos/ $\text{mm}^3$  en los grupos de pacientes no respondedores (NR) y respondedores (RVS)

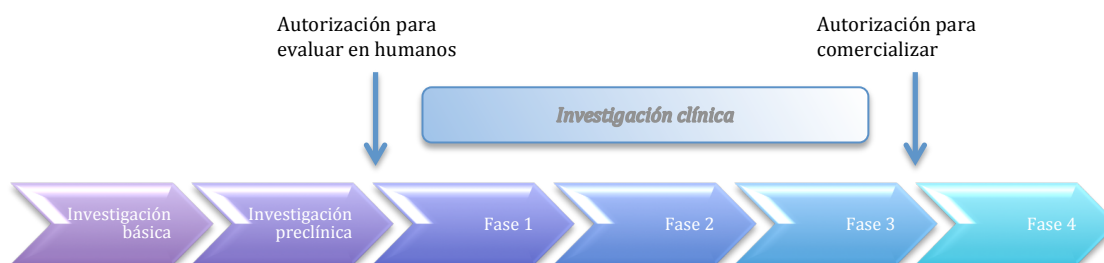


**Figura 16. Relación entre la GGT basal y la RVS (tratados con BOC). La línea central indica el valor de la mediana de la GGT (U/L) en los grupos de pacientes no respondedores (NR) y respondedores (RVS)**

## *DISCUSIÓN*

## DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos son esenciales para analizar la eficacia y seguridad de un fármaco; sin embargo, los pacientes incluidos suelen estar cuidadosamente seleccionados y controlados dando lugar a cohortes muy homogéneas. Por este motivo, los estudios en práctica clínica habitual son necesarios para esclarecer la eficacia y seguridad reales de los nuevos medicamentos. En el desarrollo de un fármaco, la fase IV (o postcomercialización) tiene lugar una vez que el medicamento ha sido aprobado por las autoridades competentes (Figura 17). Esta última etapa se produce en un contexto médico normal con una población de pacientes muy amplia, que en el caso de la hepatitis C asciende a varios millones de personas, mientras que en fases previas solo se realizan en cientos o, como mucho, en miles de pacientes.



**Figura 17. Fases en el desarrollo de un fármaco**

Por ello, nos planteamos analizar la eficacia en la práctica clínica habitual de los AADs de primera generación para el tratamiento de los pacientes con infección crónica por VHC de genotipo 1. Como se ha observado en nuestra cohorte y otras similares, los pacientes

tratados en la “vida real” suelen ser más heterogéneos, presentando fibrosis más avanzada, peor respuesta a tratamientos previos, comorbilidades asociadas y otros aspectos que los hacen más difíciles de tratar que los pacientes incluidos en los ensayos. En general, la tasa de RVS observada en la práctica clínica habitual tiende a ser menor y la incidencia de efectos adversos mayor que en los estudios de registro. Además, los datos obtenidos en la práctica clínica real pueden tener un gran impacto, ya que proporcionan una información valiosa a la hora de tomar decisiones para abordar el manejo adecuado de los distintos tipos de pacientes.

Otra de las motivaciones de este estudio fue aportar datos que contribuyan a mejorar la seguridad de los pacientes y a optimizar la distribución de los recursos. El incesante gasto sanitario debe impulsar a los investigadores a buscar estrategias que, sin olvidar el objetivo principal que es la curación y el alivio de los pacientes, permitan una inversión lo más racional posible. Por esta razón, encontrar factores basales que indiquen de forma precisa qué pacientes lograrán alcanzar la RVS puede ser de gran utilidad.

## **5.1 Cuestiones iniciales y limitaciones del estudio**

Como se ha descrito anteriormente, en este estudio se ha investigado la influencia de distintos factores basales en el éxito terapéutico con IPs de primera generación en la hepatopatía crónica por VHC. De este modo, se ha analizado por intención de tratar a 105 pacientes de nuestro Centro, de los que 75 recibieron finalmente triple terapia.

La selección del tratamiento, como se explicó en el apartado de pacientes y métodos, tuvo en cuenta los protocolos locales, las recomendaciones de la EASL y el criterio del médico

prescriptor. En relación con esto último, se explican a continuación algunos aspectos: 1) En primer lugar, todos los pacientes que se trataban con boceprevir realizaban lead-in por protocolo; 2) La mayoría de los pacientes con fibrosis avanzada y gran parte de los no respondedores a biterapia previa realizaron lead-in para comprobar si se producía un descenso superior a un logaritmo decimal del ARN del VHC. En caso de no superar la fase de lead-in se reservaban para tratamientos futuros; en caso de superarla continuaban con triple terapia con IP (boceprevir en su mayoría); 3) Inicialmente también se realizó lead-in en algunos pacientes naïve, ya que si presentaban RVR se continuaba con biterapia sin introducir IP; 4) Telaprevir fue el IP más prescrito en nuestra población en base a su mayor eficacia percibida según algunos estudios (87, 88), aunque posteriormente este resultado no se haya aclarado completamente (89-91) y, en determinados casos, por la mayor comodidad en la administración (sin fase de lead-in y solo 12 semanas de tratamiento); 5) A los pacientes con procesos cutáneos al inicio del tratamiento antiviral y a aquellos que habían presentado reacciones cutáneas previas en biterapia se les prescribió boceprevir.

Respecto al interferón, se obtuvieron mejores resultados con Pegasys que con PegINTRON; no obstante, no hemos tomado en consideración este resultado, pues hay varias circunstancias que, por constituir un sesgo de prescripción, invalidan cualquier análisis diferencial entre ambos interferones. Por un lado, en la mayoría de estudios de telaprevir se había utilizado Pegasys como interferón, por lo que empleamos esta combinación de fármacos con mayor frecuencia. Por otro lado, los pacientes que por peso precisaban dosis elevadas de interferón recibían tratamiento con Pegasys a dosis fija de 180 microgramos y los que precisaban dosis de interferón por debajo o igual a 100 microgramos utilizaban el PegINTRON ajustado por peso. Además, en estudios previos diseñados para tal propósito, no se han demostrado diferencias relevantes entre ambos tipos de interferón (54).

Asimismo, se deben considerar ciertas limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, el número de pacientes incluidos es discreto en relación con el gran número de variables a examinar, lo cual, unido a la heterogeneidad de los pacientes de una muestra en práctica clínica habitual, incrementa la dificultad del análisis. Sin embargo, es conveniente recordar que los estudios con un número limitado de pacientes pueden ser útiles para explorar nuevas hipótesis a contrastar en investigaciones más amplias y metaanálisis. En segundo lugar, hubiera sido deseable analizar sistemáticamente la adherencia al tratamiento, ya que algunos estudios han demostrado su impacto en la obtención de RVS (92). En tercer lugar, la evaluación de la fibrosis se llevó a cabo por Fibroscan, método ampliamente empleado en Europa, a pesar de no constituir el *gold standard*. No obstante, se tuvieron también en consideración datos clínicos, de laboratorio y pruebas de imagen para la determinación de la cirrosis. Por último, como observamos en el anexo 6, los pacientes tratados con boceprevir son, *a priori*, pacientes más difíciles de tratar ya que presentan mayor fibrosis (45, 93-98), menor número de neutrófilos y plaquetas basales (79, 94, 99-104), mayor BR, GOT, GPT y GGT basales (79, 94, 100), mayor proporción de pacientes con diabetes (62, 79, 105), mayor número de no respondedores previos (79, 106, 107) y menos pacientes con genotipo CC para la IL28B (58, 59, 79). Esto ocurre, al menos en parte, porque en pacientes que *a priori* parecen más complicados de tratar se utiliza el lead-in como método para diferenciar a aquellos con menor probabilidad de curación. Al llevar a cabo esta acción, en estos pacientes se utiliza con más frecuencia el boceprevir dado que el lead-in se diseñó con este fármaco. Esta situación podría dar lugar a un sesgo de selección.

Todas estas cuestiones y las características propias de un estudio en práctica clínica habitual (ni aleatorizado ni doble ciego) hacen que la comparación de la eficacia entre telaprevir y boceprevir sea difícilmente abordable. Sin embargo, los datos recogidos en este



estudio pueden seguir siendo valiosos para el manejo clínico actual y futuro de los pacientes con hepatopatía crónica por VHC.

## **5.2 Parámetros predictores de RVS**

Numerosos factores han sido relacionados de una forma u otra con la RVS en pacientes con hepatitis crónica C tratados con biterapia como el genotipo del virus, la carga viral, varios factores relacionados con el paciente (la edad, el sexo, la raza, el IMC o parámetros inmunológicos y genéticos), etc. (45, 46, 48, 55-58, 61-63, 67, 70, 73). En cambio, en triple terapia con telaprevir o boceprevir los estudios disponibles son todavía escasos y probablemente, con la introducción de los AADs de nueva generación, no se desarrollen muchos más. Por otro lado, el análisis de la carga viral durante el tratamiento ha sido ampliamente utilizado para predecir la respuesta virológica final debido a su buen valor predictivo. Entre los más utilizados destacan algunos como la RVR y la EVR en biterapia, la eRVR para telaprevir o la ER para boceprevir. A pesar de la utilidad de estos marcadores de respuesta durante el tratamiento, sería deseable contar con marcadores de respuesta antes del inicio del tratamiento que faciliten la optimización del uso de los IPs de primera generación.

En nuestra población de pacientes, cuatro variables basales mostraron un notable valor predictivo en relación a la obtención de RVS: genotipo de la IL28B, tipo de tratamiento, niveles basales en suero de GGT y recuento basal de neutrófilos. Asimismo, el análisis del subgrupo de pacientes que recibió alguno de los dos IPs estudiados, confirmó las diferencias existentes en función del tratamiento recibido, la concentración basal de GGT y

el número de neutrófilos al inicio del tratamiento. Las variables predictoras de RVS coinciden, por tanto, con las de la cohorte completa, a excepción del genotipo IL28B que no alcanzó una asociación estadística suficiente en el análisis multivariante. Es interesante destacar que, si bien el **polimorfismo IL28B** es uno de los factores predictores de RVS más relevantes en biterapia (59), este parámetro tuvo un valor más limitado en la predicción de RVS en los pacientes tratados con boceprevir o telaprevir como se había descrito en estudios anteriores (108-110). Esta misma situación la observamos en otros parámetros como la fibrosis y la respuesta anterior, por lo que predictores conocidos de RVS a biterapia muestran una relación más discreta al añadir IPs de primera generación (111). Asimismo, los factores que mostraron una mayor asociación con la RVS en los pacientes tratados con telaprevir o boceprevir de forma aislada siguieron siendo los niveles basales de GGT y neutrófilos.

En relación al **tipo de tratamiento**, el telaprevir alcanzó en nuestra cohorte mayor eficacia que con boceprevir como se había descrito en estudios previos de práctica clínica habitual (87, 88) y en el metaanálisis de Manzano-Robleda y colaboradores, en el que muestran un RR de 0.82 respecto al éxito terapéutico a favor de telaprevir (91). No obstante, es posible que esta cuestión no esté resuelta por completo y que sean necesarios nuevos estudios debido a la dificultad que entraña la comparación entre ambos fármacos, puesto que, como se ha comentado anteriormente, se asocian distintos tipos de interferón a los distintos IPs, se asocian distintos tipos de IP en función de los antecedentes dermatológicos, se utilizan distintos esquemas terapéuticos (con o sin lead-in) y existen otras múltiples variables del paciente y del virus que pueden influir en la eficacia de los distintos fármacos. Además debemos recalcar que nuestro estudio no ha sido diseñado para comparar ambos IPs.

Por otro lado, la **GGT** es una enzima presente en diversos órganos, especialmente el hígado, que cataliza la transferencia del grupo gamma-glutamil desde péptidos como el glutatión a otros péptidos y L-aminoácidos y cataliza además la hidrólisis del enlace C-glutamil (112). La actividad de la GGT se encuentra elevada en la enfermedad hepática colestásica, en el hígado graso no alcohólico y puede ser inducida por distintos fármacos como los barbitúricos o la fenitoína y por alcohol (113). Sin embargo, esta enzima frecuentemente ha quedado en un segundo plano en el diagnóstico y seguimiento de la hepatopatía crónica por VHC, por lo que su importancia pronóstica puede haber sido infravalorada.

Como mostramos en nuestro estudio, se observó una relación independiente entre la actividad de la GGT y la consecución de la RVS como se había descrito en estudios anteriores (80, 114-122), por lo que estimamos que es un parámetro relevante a tener en consideración antes de prescribir el tratamiento antiviral. Existen varias hipótesis que intentan explicar la asociación entre la GGT y la RVS. Por una parte, se sabe que esta enzima está fuertemente asociada al alelo T de la IL28B y que la presencia de este reduce la probabilidad de respuesta al tratamiento. En efecto, en algunos estudios se ha comprobado que los niveles de GGT son más bajos en pacientes con hepatitis C crónica que portan el genotipo rs12979860-CC que en homo o heterocigotos para el alelo T (123). No está claro, sin embargo, el mecanismo por el cual se relacionan. Además, en la cohorte HALT-C demostraron un aumento de la tasa de progresión de la fibrosis, independiente de predictores previamente establecidos, en pacientes con mayor GGT (114, 124). Por último, la GGT es un marcador de estrés oxidativo, especialmente en su relación con el metabolismo del glutatión. El glutatión, cuya síntesis en el hígado es fundamental, es un

antioxidante importante y el mantenimiento de una reserva de glutatión reducido es especialmente valioso durante los períodos de estrés oxidativo.

El **recuento de neutrófilos basales** también se mostró como predictor de RVS, de forma similar a lo observado en estudios anteriores (101-104, 125). Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en los seres humanos y son esenciales para la respuesta inmune innata. En comparación con la respuesta inmune adquirida, que requiere tiempo para ejercer su función y depende de la interacción previa con microorganismos específicos, la capacidad de los neutrófilos para actuar contra los antígenos es inmediata, inespecífica y no depende de la exposición previa. Por otro lado, la neutropenia es uno de los efectos adversos más conocidos durante el tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC en regímenes que incluyen interferón y, a menudo, implica la reducción de su dosis y la retirada prematura de la terapia, dando lugar a una disminución de la eficacia.

Por otra parte, la importancia de la **fibrosis hepática** como predictor de la respuesta a doble y triple terapia es conocida (54, 94, 95, 97-99, 126, 127). La frecuencia de **fibrosis F3 o F4** en los pacientes tratados con IPs en nuestro Centro (64 %) fue sustancialmente mayor a la de los participantes de los ensayos de registro de telaprevir y boceprevir (del 19 al 48 % de los pacientes) y similar o superior a la mayoría de estudios de práctica clínica habitual (80, 87, 105, 107, 126). En los pacientes con fibrosis avanzada incluidos en nuestra cohorte se observó menor tasa de RVS y esta variable alcanzó significación en el análisis univariante de la cohorte completa, lo que concuerda con la relación negativa descrita en otros estudios entre el grado de deterioro del hígado y la eficacia del tratamiento; sin embargo, este factor perdió la significación en el análisis multivariante debido probablemente a la mayor influencia de las otras variables en la RVS. Estos resultados deben ser interpretados con cierta cautela debido al limitado número de pacientes de este estudio, la distinta

metodología empleada para establecer el grado de fibrosis y al diseño heterogéneo de los estudios.

Otro parámetro analizado, relacionado con la fibrosis según algunos autores (85), fue el nivel basal de **plaquetas**. En nuestro estudio, el número total de plaquetas basal no se relacionó de forma independiente con la RVS en ninguno de los casos. A pesar de que en el total de pacientes y en el subgrupo de los tratados con IP mostraban una asociación estadística significativa en el análisis univariante, en el multivariante no mantenían tal relación. En nuestra cohorte, solo 5 de los 75 pacientes tratados con IPs (todos tratados con boceprevir) y 6 de los tratados con biterapia durante 4 semanas (al no superar el lead-in), tuvieron recuento de plaquetas por debajo de 100.000 / mL al inicio del estudio. En este sentido, los autores del estudio CUPIC advirtieron que la mayoría de pacientes con **hipertensión portal significativa**, definidos por un bajo recuento de plaquetas basal (por debajo de 100.000 / mL) y albúmina < 3.3 gr/dL, no lograban finalizar el tratamiento debido al fracaso virológico o a los efectos secundarios, en su mayoría graves, por lo que parecían no ser adecuados para la terapia con IPs de primera generación. En nuestra cohorte no pudimos confirmar tal extremo, puesto que, si bien solo tres de los cinco pacientes tratados con IPs con menos de 100.000 plaquetas basales obtuvo RVS, todos ellos presentaban una concentración de albúmina basal superior a 3.3 gr/dL.

Asimismo, cabe destacar también que un tercio de los pacientes que se incluyeron en nuestro estudio presentaba **respuesta parcial o nula** al tratamiento previo con PegIFN y RBV, una proporción elevada en comparación con los grandes ensayos clínicos (95, 97, 127) y otros estudios de la práctica clínica habitual (105, 107). La ausencia de respuesta a tratamiento previo con pegIFN y RBV también es un factor predictivo negativo del éxito del tratamiento aún en la era de los IPs de primera generación, mientras que los recidivantes

obtienen mejores tasas de RVS. Según lo descrito en el estudio REALIZE esto puede ser consecuencia de una baja sensibilidad de los respondedores nulos a interferón y, en cuanto a la relación coste-beneficio, representa un perjuicio el uso de tratamiento con IPs en esta población (95, 128). En nuestro estudio, sin embargo, se halló una discreta relación entre este parámetro y la RVS en la cohorte completa de pacientes (solo en el análisis univariante) y no se observaron diferencias en el resto de grupos analizados (tratados con IPs, tratados con telaprevir y tratados con boceprevir).

Respecto a la edad, los pacientes **mayores de 60-65 años** son considerados en algunos estudios pacientes "difíciles de tratar" (69), pues podrían ser más propensos a padecer efectos secundarios. Sin embargo, en nuestra cohorte no observamos peor respuesta en pacientes por encima de 60-65 años, y tampoco la edad basal se relacionó con la RVS.

El **IMC medio** de nuestros pacientes (25.9 en la cohorte completa y 26.3 en los tratados con IP) fue ligeramente superior al considerado saludable según la OMS (18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>). En algunos estudios previos, tanto un IMC elevado como una mayor frecuencia de **diabetes** podrían explicar, al menos en parte, una respuesta virológica inferior (62, 129-131). Sin embargo, en nuestros resultados ninguna de estas variables se relacionó de forma significativa con la RVS.

Finalmente, a partir de nuestros datos desarrollamos modelos predictivos que permitan averiguar qué pacientes tienen una escasa o nula capacidad de éxito terapéutico antes del tratamiento. En la cohorte completa obtuvimos un área bajo la curva excelente (AUC-ROC = 0.9) y con ello un modelo con alta sensibilidad (91.7 %), razonable especificidad (76.9 %) y buenos VP+ (83.0 %), VP- (88.2 %) y precisión (85.1 %), en el punto de corte óptimo (índice de Youden). Utilizando el criterio de máxima especificidad (E 100 %), la capacidad de seleccionar a los pacientes que no responderán a tratamiento es máxima y, si bien el

número de pacientes identificados será probablemente bajo, la utilidad será considerable al evitar efectos adversos y costes innecesarios. En este sentido, debemos recordar que los factores predictores (IL28B, GGT y neutrófilos basales) se solicitan de forma habitual y no implican un sobre coste. En el segundo grupo, que incluye a los pacientes que recibieron, al menos, una dosis de IP, el área bajo la curva fue también muy elevada (AUC-ROC = 0.852), con muy buenos valores de sensibilidad y especificidad en el punto de corte óptimo. Al igual que hemos explicado para el modelo anterior, podemos emplear el criterio de máxima especificidad para seleccionar a los pacientes con una probabilidad de éxito prácticamente nula.

### **5.3 Datos de eficacia de nuestra cohorte**

Otro de los objetivos de este trabajo ha sido describir nuestra experiencia con la terapia triple con IPs de primera generación en la práctica clínica real que incluye, respecto a los ensayos de registro de telaprevir y boceprevir, mayor número de pacientes “difíciles de tratar”, es decir, pacientes con enfermedad hepática avanzada, pacientes NR a tratamiento previo con PegIFN y RBV, pacientes con depresión, pacientes con patología dermatológica, pacientes con trastornos autoinmunes y pacientes con otras múltiples comorbilidades.

En primer lugar, la tasa de RVS obtenida en nuestra cohorte de pacientes tratados en la práctica clínica habitual (55.2 % en la semana 24 post-tratamiento) fue superior a la observada en los pacientes sometidos a biterapia en nuestro Centro y en otros estudios relevantes (tasas menores al 50 % en genotipo 1) (47, 54, 132-134). En segundo lugar, si bien los resultados obtenidos mostraron unas tasas de RVS inferiores a las descritas en los

grandes ensayos clínicos que permitieron la aprobación de telaprevir y boceprevir para el tratamiento del VHC genotipo 1 en el año 2011 (62-75 %; tabla 11) (94-97, 106, 127, 135), la eficacia observada fue muy similar o superior a la obtenida en la práctica clínica habitual en otros centros hospitalarios (38-58 %; ver tabla 12) (79, 80, 87, 98, 99, 136, 137).

No obstante, estas comparaciones deben realizarse con cierta precaución debido a distintos factores ya mencionados, como la heterogeneidad en el diseño de los estudios, la heterogeneidad de las cohortes analizadas y el tamaño muestral (87, 105, 107, 138). Por tanto, sería necesario realizar estudios similares al presente y metaanálisis que recojan el mayor número posible de pacientes tratados con IPs de primera generación para esclarecer de forma más precisa la eficacia real de la triple terapia con IPs de primera generación.

Para finalizar, se discute la influencia de distintas comorbilidades, algunas de ellas contempladas también en otros estudios de la práctica clínica habitual (80, 87, 99, 105, 107). En nuestro caso, podemos decir que la influencia en la RVS de las principales comorbilidades observadas fue aparentemente alta, aunque estos datos se deben tomar con precaución debido al escaso número de pacientes que las presentan. A modo de ejemplos, los pacientes con **trastornos psiquiátricos previos** no mostraron una mayor tasa de fracaso y, de hecho, los cuatro pacientes incluidos con síndrome ansioso-depresivo lograron alcanzar la RVS; los pacientes con **psoriasis** tampoco mostraron una eficacia notoriamente menor, alcanzando RVS dos de los cuatro pacientes incluidos; por último, los dos pacientes incluidos que presentaban **porfiria cutánea tarda** alcanzaron la RVS, al igual que tres de los cuatro pacientes con patología **hemato-oncológica**.



## 5.4 Utilidad y perspectivas de futuro

El tratamiento con triple terapia con telaprevir y boceprevir supuso una revolución en el tratamiento frente al VHC como primer paso en una nueva vía de erradicación del virus. En las recomendaciones de tratamiento de la EASL de abril de 2014 (39) todavía se mencionaban estos AADs como una opción de tratamiento, si bien con un protagonismo menor. Si atendemos a la guía actual de marzo de 2015 (35), al menos en los países occidentales, el momento de los IPs de primera generación parece haber llegado a su fin. Con la aprobación de sofosbuvir, dasabuvir, simeprevir, paritaprevir, daclatasvir, ledipasvir y ombitasvir (139-143), combinaciones libres de interferón están o estarán disponibles con tasas de RVS que superan el 90 % para todos los genotipos. Es importante destacar además que estos regímenes de tratamiento tendrán previsiblemente un perfil de seguridad más favorable que los IPs de primera generación.

Los resultados obtenidos en este estudio, sin embargo, pueden contribuir considerablemente a mejorar el manejo clínico de los pacientes todavía susceptibles de recibir tratamiento con IPs de primera generación, puesto que el escaso tiempo en el que se han administrado (debido a la irrupción de las nuevas terapias) ha imposibilitado un conocimiento más completo de los principales factores relacionados con su eficacia y de sus efectos adversos. Asimismo, debemos destacar que nuestra investigación se centró en variables basales, ya que es evidente que las predicciones hechas antes de la administración de la terapia son más deseables que aquellas realizadas una vez instaurado el tratamiento, siempre que la precisión de la predicción sea, naturalmente, comparable. De esta manera, la determinación pre-tratamiento de los principales factores relacionados con la RVS en nuestro estudio,

IL28B, GGT y neutrófilos basales, podría ser sumamente recomendable antes de administrar este tipo de terapia, ya que favorecería una prescripción más racional de los fármacos disponibles frente al VHC en los que la eficacia no es absoluta y los efectos adversos no son desdeñables.

Por otra parte, este estudio refleja la práctica clínica habitual y aporta datos sobre la eficacia de la triple terapia con IPs de primera generación en un hospital terciario en España, revelando información valiosa en pacientes "difíciles de tratar".

Si bien es cierto que la mayor eficacia, tolerancia y seguridad de los nuevos AADs está desplazando el uso del interferón, éstos presentan el notable inconveniente de su elevado coste. En algunos estudios recientes, como el metaanálisis de Bansal y colaboradores, se demuestra que el coste para lograr la RVS en los no respondedores es menor con los nuevos AADs en comparación con el tratamiento con peginterferón y ribavirina, pero no es así en pacientes naïve (144-147).

Asimismo, nuestros resultados confirman en práctica clínica habitual que la tasa de RVS en pacientes con hepatopatía crónica por VHC tratados con triple terapia que incluya telaprevir o boceprevir aumenta respecto a la biterapia como ya habían demostrado los estudios de registro. Esto tiene importantes implicaciones prácticas, especialmente en áreas donde el acceso a los AADs de nueva generación está limitado, pues está bien documentado que la erradicación del VHC se traduce en una disminución de la tasa de mortalidad específica por patología hepática debido a carcinoma hepatocelular, complicaciones de la cirrosis e insuficiencia hepática y, además, en una disminución de la mortalidad por causas extrahepáticas (148, 149).

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, este estudio aporta información que puede ser muy útil, principalmente en las siguientes situaciones:

- Pacientes con fibrosis F0-1 que deseen tratamiento precoz, sobre todo en caso de que disminuya suficientemente el precio de los IPs de primera generación. Esta situación podría ser beneficiosa tanto para estos pacientes, que podrían erradicar el virus en una fase temprana, como para el sistema sanitario, puesto que con la probable eliminación del virus se podrían reducir costes tanto directos como indirectos (disminución en el número de análisis, ecografías, Fibroscan, consultas, etc.).
- Pacientes de países con mayores restricciones económicas en los que la triple terapia con telaprevir y boceprevir sea más accesible económicamente que los AADs de nueva generación.
- Pacientes que no puedan utilizar los nuevos tratamientos por efectos adversos, como la bradicardia sintomática grave cuando se coadministra Harvoni (ledipasvir y sofosbuvir) con amiodarona. En fase postcomercialización se han descrito casos que han requerido la implantación de marcapasos e incluso de paro cardíaco. Los pacientes que, además de la amiodarona, reciben tratamiento con betabloqueantes o presentan comorbilidades cardíacas subyacentes y / o enfermedad hepática avanzada pueden también tener un riesgo aún mayor para la bradicardia sintomática (40, 150). Si sofosbuvir, en efecto, tiene efectos cardíacos adversos, el riesgo también podría tener lugar en pacientes que tomen otros inhibidores de la glicoproteína P como diltiazem, verapamilo o macrólidos. También se ha investigado como potencial efecto secundario la presencia de convulsiones con la terapia antiviral con sofosbuvir y simeprevir (151). Para finalizar esta cuestión, debemos recordar la celeridad con la que se han aprobado los nuevos AADs por lo que, a pesar del buen perfil de

seguridad que presentan en los ensayos de registro, es posible que en la fase postcomercialización aparezcan nuevos efectos adversos e interacciones.

- Nuestro estudio también puede contribuir a comparar la eficacia en práctica clínica habitual de la triple terapia con IPs de primera generación con la de los nuevos tratamientos ya disponibles y con aquellos que lo estarán a corto y medio plazo.

- Por último, debemos considerar que los tratamientos con interferón pueden ser todavía útiles ya que se ha descrito recientemente que los mutantes de escape de la NS5A son sensibles a esta interleucina (105, 152). En este sentido, posiblemente en el futuro será necesario el análisis de las resistencias a los nuevos AADs antes de llevar a cabo un retratamiento.

## *CONCLUSIONES*

## CONCLUSIONES

1. Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman la superioridad de la triple terapia con IPs de primera generación en el tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC genotipo 1 respecto a la biterapia con PR en la práctica clínica habitual.
2. La tasa de RVS obtenida en nuestra cohorte fue inferior a la alcanzada en los estudios de registro debido, posiblemente, a la heterogeneidad de los pacientes en la población general.
3. En cambio, la eficacia obtenida en nuestro Hospital fue muy similar o superior a la descrita en los escasos estudios realizados hasta la fecha en la práctica clínica habitual.
4. El mayor éxito terapéutico de telaprevir frente a boceprevir en nuestro Centro se debe, probablemente, a las diferentes características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en ambos grupos y a los distintos esquemas de tratamiento.
5. La determinación de los predictores identificados, genotipo de la IL28B y niveles basales de GGT y neutrófilos en sangre periférica, podría constituir una estrategia útil para predecir el éxito del tratamiento antiviral con triple terapia.
6. El estadio de fibrosis y la respuesta anterior a tratamiento mostraron menor influencia en la tasa de RVS en nuestra cohorte de pacientes tratados con telaprevir y boceprevir que en estudios previos de biterapia y triple terapia, en virtud de la mayor relevancia de los predictores identificados.

7. La validación en estudios independientes de los modelos predictores de RVS desarrollados en este trabajo puede ser muy valiosa para optimizar el tratamiento con telaprevir y boceprevir en determinadas poblaciones de pacientes sin acceso, por motivos socioeconómicos, a los AADs de segunda y tercera generación.

## *BIBLIOGRAFÍA*



## BIBLIOGRAFÍA

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
2. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med*. 2012;156(4):271-8.
3. Agency EM. European public assessment report (EPAR) for Incivo <http://www.ema.europa.eu>: EMA; 2013 [updated June 2013; cited 2015 May 25th 2015]. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Incivo.]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002313/WC500115507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002313/WC500115507.pdf).
4. EMA/644234/2011. EMA. European public assessment report (EPAR) for Victrelis <http://www.ema.europa.eu>: EMA; 2012 [cited 2015 May 25th 2015]. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Victrelis.]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002332/WC500109790.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002332/WC500109790.pdf).
5. Hepatitis C WHO headquarters fact sheet <http://www.euro.who.int/en/home>: World Health Organization; 2010 [updated April 2014 cited 2015 May 25th 2015]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/data-and-statistics/hepatitis-c>.
6. Bruguera M, Forns X. [Hepatitis C in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(3):113-7.
7. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, Marinho RT, Sherman M, Ryder SD, Sperl J, Akarca U, Balik I, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Buti M, Calinas F, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HS, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, Duberg AS, El-Sayed MH, Ergor G, Esmat G, Estes C, Falconer K, Felix J, Ferraz ML, Ferreira PR, Frankova S, Garcia-Samaniego J, Gerstoft J, Gira JA, Goncalves FL, Jr., Gower E, Gschwantler M, Guimaraes Pessoa M, Hezode C, Hofer H, Huse P, Idilman R, Kaberg M, Kaita KD, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Lazo P, Marotta P, Mauss S, Mendes Correa MC, Mullhaupt B, Myers RP, Negro F, Nemecek V, Ormeci N, Parkes J, Peltekian KM, Ramji A, Razavi H, Reis N, Roberts SK, Rosenberg WM, Sarmento-Castro R, Sarrazin C, Semela D, Shiha GE, Sievert W, Starkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, van Thiel I, Van Vlierberghe H, Vandijck D, Vogel W, Waked I, Wedemeyer H, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Van Damme P, Aleman S, Hindman SJ. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014;21 Suppl 1:5-33.

8. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol*. 2003;10(6):412-8.
9. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med*. 1967;66(5):924-31.
10. Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med*. 1999;107(6b):2s-9s.
11. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
12. In: Tan SL, editor. *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006.
13. Sanz-Cameno P, Borque MJ, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. [Interaction of the hepatitis C virus with the cellular membrane]. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25(8):521-5.
14. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27.
15. Buti M, Franco A, Carmona I, Sanchez-Ruano JJ, Sanso A, Berenguer M, Garcia-Buey L, Hernandez-Guerra M, Morillas RM, Ledesma F, Esteban R. Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: disHCovery study. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(3):145-53.
16. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9270-80.
17. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
18. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1228-33.
19. Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*. 1997;1(3):587-602.
20. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M, Pape GR. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003;125(1):80-8.
21. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghayeb J, Murthy KK, Rice CM, Walker CM. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science*. 2003;302(5645):659-62.
22. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, Morris MD, Hajarizadeh B, Amin J, Cox AL, Kim AY, McGovern BH, Schinkel J, George J, Shoukry NH, Lauer

GM, Maher L, Lloyd AR, Hellard M, Dore GJ, Prins M. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59(1):109-20.

23. Kaplan M, Gawrieh S, Cotler SJ, Jensen DM. Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection: a review of immunological and clinical characteristics. *Gastroenterology*. 2003;125(2):597-604.

24. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798-801.

25. Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. *Lancet*. 1999;354(9196):2119-24.

26. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med*. 1999;341(12):866-70.

27. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol*. 2004;40(2):341-52.

28. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease--aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(2):129-41.

29. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1723-32.

30. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.

31. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology*. 1999;29(4):1311-6.

32. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, Santos J, Coll S, Morillas RM, Sola R. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;40(5):823-30.

33. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):756-62.

34. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
35. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199-236.
36. Fernandez Rodriguez CM, Gutierrez Garcia ML. [Impact of antiviral therapy on the natural history of hepatitis C virus]. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(10):583-92.
37. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis*. 2015.
38. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015;385(9973):1124-35.
39. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61(2):373-95.
40. EMA recommends avoidance of certain hepatitis C medicines and amiodarone together. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA); 2015.
41. Meyer O. Interferons and autoimmune disorders. *Joint Bone Spine*. 2009;76(5):464-73.
42. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147(927):258-67.
43. Isaacs A, Lindenmann J, Valentine RC. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147(927):268-73.
44. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986;315(25):1575-8.
45. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-82.
46. Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(10 Suppl 2):S97-s101.
47. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med*. 2004;140(5):370-81.
48. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic

hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol*. 2004;40(6):993-9.

49. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S, Clement RP. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Hepatology*. 2000;32(3):647-53.

50. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(5):556-67.

51. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000;343(23):1673-80.

52. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP, 3rd, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, DePamphilis J. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;33(2):433-8.

53. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2000;343(23):1666-72.

54. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361(6):580-93.

55. El-Zayadi AR, Attia M, Barakat EM, Badran HM, Hamdy H, El-Tawil A, El-Nakeeb A, Selim O, Saied A. Response of hepatitis C genotype-4 naive patients to 24 weeks of Peg-interferon-alpha2b/ribavirin or induction-dose interferon-alpha2b/ribavirin/amantadine: a non-randomized controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2447-52.

56. Legrand-Abravanel F, Sandres-Saune K, Barange K, Alric L, Moreau J, Desmorat P, Vinel JP, Izopet J. Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon-alpha plus ribavirin. *J Infect Dis*. 2004;189(8):1397-400.

57. Hui CK, Yuen MF, Sablon E, Chan AO, Wong BC, Lai CL. Interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 6: a comparison with genotype 1. *J Infect Dis*. 2003;187(7):1071-4.

58. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.

59. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock

DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139(1):120-9.e18.

60. Yan KK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, Zekry A. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3416-20.

61. Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, Rossaro L, Ankoma-Sey V, Hamzeh FM, Martin P. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2009;360(3):257-67.

62. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khattab MA, Romero-Gomez M. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):297-305.

63. Reddy KR, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Cheinquer H, Abdurakhmanov D, Bakulin I, Morozov V, Silva GF, Geyvandova N, Stanciu C, Rabbia M, McKenna M, Thommes JA, Harrison SA. Induction pegylated interferon alfa-2a and high dose ribavirin do not increase SVR in heavy patients with HCV genotype 1 and high viral loads. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1972-83.

64. Huang JF, Yu ML, Huang CF, Chiu CF, Dai CY, Huang CI, Yeh ML, Yang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, Wang LY, Chuang WL. The efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis c patients with hepatocellular carcinoma post curative therapies - a multicenter prospective trial. *J Hepatol*. 2011;54(2):219-26.

65. Reiberger T, Rutter K, Ferlitsch A, Payer BA, Hofer H, Beinhardt S, Kundi M, Ferenci P, Gangl A, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. Portal pressure predicts outcome and safety of antiviral therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):602-8.e1.

66. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, Ceriani E, Falletti E, Fornasiere E, Pasino M, Ieluzzi D, Cussigh A, Cmet S, Pirisi M, Toniutto P. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;53(4):1118-26.

67. de Rueda PM, Lopez-Nevot MA, Saenz-Lopez P, Casado J, Martin-Casares A, Palomares P, Quiles R, Gila A, Romero-Gomez M, Pavon EJ, Munoz JA, Carazo A, Sanz-Cameno P, Moreno-Otero R, Diago M, Leon J, Ruiz-Extremera A, Salmeron J. Importance of host genetic factors HLA and IL28B as predictors of response to pegylated interferon and ribavirin. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1246-54.

68. Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, Wright EC, Sinha R, Everhart JE. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1961-9.

69. Hu CC, Lin CL, Kuo YL, Chien CH, Chen SW, Yen CL, Lin CY, Chien RN. Efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon alfa in geriatric patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(1):81-90.
70. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, Evans RW, Wang T, Belle SH, Yee LJ. Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology.* 2010;52(3):854-63.
71. Rao GA, Pandya PK. Statin therapy improves sustained virologic response among diabetic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140(1):144-52.
72. Rocco A, Compare D, Coccoli P, Esposito C, Di Spirito A, Barbato A, Strazzullo P, Nardone G. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut.* 2013;62(5):766-73.
73. Jacobson IM, Brown RS, Jr., Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, Becker S, Wakil AE, Pound D, Godofsky E, Strauss R, Bernstein D, Flamm S, Pauly MP, Mukhopadhyay P, Griffel LH, Brass CA. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology.* 2007;46(4):971-81.
74. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(3):645-52.
75. Lo Re V, 3rd, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;155(6):353-60.
76. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006;44(1):97-103.
77. Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C--the arc of a medical triumph. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1576-8.
78. Schaefer EA, Chung RT. Anti-hepatitis C virus drugs in development. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1340-50.e1.
79. Sterling RK, Kuo A, Rustgi VK, Sulkowski MS, Stewart TG, Fenkel JM, El-Genaidi H, Mah'moud MA, Abraham GM, Stewart PW, Akushevich L, Nelson DR, Fried MW, Di Bisceglie AM. Virological outcomes and treatment algorithms utilisation in observational study of patients with chronic hepatitis C treated with boceprevir or telaprevir. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(7):671-85.
80. Salmeron J, Vinaixa C, Berenguer R, Pascasio JM, Sanchez Ruano JJ, Serra MA, Gila A, Diago M, Romero-Gomez M, Navarro JM, Testillano M, Fernandez C, Espinosa D, Carmona I, Pons JA, Jorquera F, Rodriguez FJ, Perez R, Montero JL, Granados R, Fernandez M, Martin AB, Munoz de Rueda P, Quiles R. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in

clinical practice: Hepatitis C virus patients with advanced fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(30):9163-74.

81. Dhingra A, Kapoor S, Alqahtani SA. Recent advances in the treatment of hepatitis C. *Discov Med*. 2014;18(99):203-8.

82. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.

83. Kansagara D, Englander H, Salanitro A, Kagen D, Theobald C, Freeman M, Kripalani S. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *Jama*. 2011;306(15):1688-98.

84. Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Rajender Reddy K, Marcellin P, Diago M, Craxi A, Pockros P, Rizzetto M, Bernstein D, Shiffman ML, Lin A, Tatsch F, Hadziyannis S. Optimized threshold for serum HCV RNA to predict treatment outcomes in hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Viral Hepat*. 2012;19(11):766-74.

85. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36.

86. Cobo E. Análisis multivariante en investigación biomédica: criterios para la inclusión de variables. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(6):230-7.

87. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Cheung R, Mole LA. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):93-103.

88. Benito JM, Sanchez-Parra C, Maida I, Aguilera A, Rallon NI, Rick F, Labarga P, Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Soriano V. Triple combination therapy for hepatitis C with telaprevir exhibits greater early antiviral activity than with boceprevir. *Antivir Ther*. 2013;18(5):709-15.

89. Kieran J, Schmitz S, O'Leary A, Walsh C, Bergin C, Norris S, Barry M. The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):228-35.

90. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158(2):114-23.

91. Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2015;14(1):46-57.

92. Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, Bacon BR, Sulkowski MS, Davis M, Poordad F, Bronowicki JP, Esteban R, Sniukiene V, Burroughs MH, Deng W, Dutko FJ, Brass CA, Albrecht



JK, Rajender Reddy K. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(1):16-27.

93. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007;147(10):677-84.

94. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195-206.

95. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2417-28.

96. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405-16.

97. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1207-17.

98. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, de Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, Zarski JP, Raabe JJ, Alric L, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Metivier S, Tran A, Serfaty L, Abergel A, Causse X, Di Martino V, Guyader D, Lucidarme D, Grando-Lemaire V, Hillon P, Feray C, Dao T, Cacoub P, Rosa I, Attali P, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky JM, Pol S, Carrat F, Bronowicki JP. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS C020-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol.* 2013;59(3):434-41.

99. Colombo M, Strasser S, Moreno C, Abrao Ferreira P, Urbanek P, Fernandez I, Abdurakmonov D, Streinu-Cercel A, Verheyen A, Iraqi W, DeMasi R, Hill A, Lonjon-Domanec I, Wedemeyer H. Sustained virological response with telaprevir in 1,078 patients with advanced hepatitis C: the international telaprevir access program. *J Hepatol.* 2014;61(5):976-83.

100. Fischer J, Bohm S, Muller T, Witt H, Sarrazin C, Susser S, Migaud P, Schott E, Stewart G, Brodzinski A, Fulop B, van Bommel F, George J, Berg T. Association of IFNL3 rs12979860 and rs8099917 with biochemical predictors of interferon responsiveness in chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One.* 2013;8(10):e77530.

101. Chung RT, Poordad FF, Hassanein T, Zhou X, Lentz E, Prabhakar A, Di Bisceglie AM. Association of host pharmacodynamic effects with virologic response to pegylated interferon alfa-2a/ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010;52(6):1906-14.

102. Ciesla A, Bociaga-Jasik M, Sobczyk-Krupiarz I, Glowacki MK, Owczarek D, Cibor D, Sanak M, Mach T. IL28B polymorphism as a predictor of antiviral response in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2012;18(35):4892-7.
103. Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology*. 2008;48(6):1753-60.
104. Ueda Y, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, Hata K, Fujimoto Y, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Marusawa H, Teramukai S, Uemoto S, Chiba T. Pretransplant serum hepatitis C virus RNA levels predict response to antiviral treatment after living donor liver transplantation. *PLoS One*. 2013;8(3):e58380.
105. Wehmeyer MH, Eissing F, Jordan S, Roder C, Hennigs A, Degen O, Hufner A, Hertling S, Schmiedel S, Sterneck M, van Lunzen J, Lohse AW, Schulze zur Wiesch J, Luth S. Safety and efficacy of protease inhibitor based combination therapy in a single-center "real-life" cohort of 110 patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:87.
106. Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, Pawlotsky JM, Zeuzem S, Reesink HW, Dusheiko G, Martin EC, George S, Kauffman RS, Adda N. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology*. 2011;54(5):1538-46.
107. Werner CR, Franz C, Egetemeyr DP, Beck R, Malek NP, Lauer UM, Berg CP. First-generation protease inhibitor-triple therapy: SVR 24, safety, and predictors of response in a large single center cohort. *Virol J*. 2015;12:37.
108. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, Younossi Z, Foster GR, Focaccia R, Horban A, Pockros PJ, Van Heeswijk RP, De Meyer S, Luo D, Botfield M, Beumont M, Picchio G. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J Hepatol*. 2013;58(5):883-9.
109. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, Morgan TR, Molony C, Pedicone LD, Sings HL, Burroughs MH, Sniukiene V, Boparai N, Goteti VS, Brass CA, Albrecht JK, Bacon BR. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*. 2012;143(3):608-18.e1-5.
110. Bota S, Sporea I, Sirli R, Neghina AM, Popescu A, Strain M. Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2013;33(5):325-31.
111. Petta S, Craxi A. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: predictors of response. *Liver Int*. 2013;33 Suppl 1:23-9.
112. Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*. 1980;12(1):1-58.

113. Rosalki SB, Tarlow D, Rau D. Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. *Lancet*. 1971;2(7720):376-7.
114. Everhart JE, Wright EC. Association of gamma-glutamyl transferase (GGT) activity with treatment and clinical outcomes in chronic hepatitis C (HCV). *Hepatology*. 2013;57(5):1725-33.
115. Cuenca F, Fernandez C, Devesa MJ, Lopez-Alonso G, Mayol J, Suarez A, Ortega L, Diaz-Rubio M, Ladero JM. Predictive baseline criteria of primary therapeutic failure in chronic hepatitis C genotype 1. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(4):234-8.
116. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, Wiedenmann B, Hopf U, Zeuzem S. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology*. 2003;37(3):600-9.
117. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol*. 2008;49(4):634-51.
118. Weich V, Herrmann E, Chung TL, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, Klinker H, Spengler U, Bergk A, Zeuzem S, Berg T. The determination of GGT is the most reliable predictor of nonresponsiveness to interferon-alpha based therapy in HCV type-1 infection. *J Gastroenterol*. 2011;46(12):1427-36.
119. Mauss S, Hueppe D, John C, Goelz J, Heyne R, Moeller B, Link R, Teuber G, Herrmann A, Spelter M, Wollschlaeger S, Baumgarten A, Simon KG, Dikopoulos N, Witthoef T. Estimating the likelihood of sustained virological response in chronic hepatitis C therapy. *J Viral Hepat*. 2011;18(4):e81-90.
120. Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsuhashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol*. 2011;46(3):401-9.
121. Fernandez-Rodriguez CM, Alonso S, Martinez SM, Fornis X, Sanchez-Tapias JM, Rincon D, Rodriguez-Caravaca G, Barcena R, Serra MA, Romero-Gomez M, Fernandez I, Garcia-Samaniego J, Fuente J, Sola R, Moreno-Otero R, Planas R. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2164-72; quiz 73.
122. Bergmann JF, Vrolijk JM, van der Schaar P, Vroom B, van Hoek B, van der Sluys Veer A, de Vries RA, Verhey E, Hansen BE, Brouwer JT, Janssen HL, Schalm SW, de Knecht RJ. Gamma-glutamyltransferase and rapid virological response as predictors of successful treatment with experimental or standard peginterferon-alpha-2b in chronic hepatitis C non-responders. *Liver Int*. 2007;27(9):1217-25.
123. Agundez JA, Garcia-Martin E, Maestro ML, Cuenca F, Martinez C, Ortega L, Carballo M, Vidaurreta M, Agreda M, Diaz-Zelaya G, Suarez A, Diaz-Rubio M, Ladero JM. Relation of IL28B gene polymorphism with biochemical and histological features in hepatitis C virus-induced liver disease. *PLoS One*. 2012;7(5):e37998.

124. Hernandez-Bartolome A, Lopez-Rodriguez R, Rodriguez-Munoz Y, Martin-Vilchez S, Borque MJ, Garcia-Buey L, Gonzalez-Moreno L, Real Y, Moreno-Otero R, Sanz-Cameno P. Angiopoietin-2 Serum Levels Improve Noninvasive Fibrosis Staging in Chronic Hepatitis C: A Fibrogenic-Angiogenic Link. *PLoS One*. 2013;8(6):e66143.
125. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet*. 2015;134(3):279-89.
126. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, Jensen D, Lengyel G, Mangia A, Ouzan D, Puoti M, Rodriguez-Torres M, Shiffman ML, Schmitz M, Tatsch F, Rizzetto M. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology*. 2012;56(6):2039-50.
127. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1292-303.
128. De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, Beumont M, Daems B, Van Baelen B, Sullivan JC, Bartels DJ, Kieffer TL, Zeuzem S, Picchio G. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology*. 2012;56(6):2106-15.
129. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, Bonkovsky HL, Ghany MG. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009;137(2):549-57.
130. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(3):639-44.
131. Brandman D, Bacchetti P, Ayala CE, Maher JJ, Khalili M. Impact of insulin resistance on HCV treatment response and impact of HCV treatment on insulin sensitivity using direct measurements of insulin action. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1090-4.
132. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2444-51.
133. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Jr., Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346-55.

134. Trapero-Marugan M, Mendoza J, Chaparro M, Gonzalez-Moreno L, Moreno-Monteagudo JA, Borque MJ, Moreno-Otero R. Long-term outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin. *World J Gastroenterol*. 2011;17(4):493-8.
135. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1014-24.
136. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, Alric L, Raabe JJ, Zarski JP, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Chazouilleres O, Abergel A, Guyader D, Metivier S, Tran A, Di Martino V, Causse X, Dao T, Lucidarme D, Portal I, Cacoub P, Gournay J, Grando-Lemaire V, Hillon P, Attali P, Fontanges T, Rosa I, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky JM, Pol S, Carrat F, Bronowicki JP. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-42.e4.
137. Calleja JL, Pascasio JM, Ruiz-Antoran B, Gea F, Barcena R, Larrubia JR, Perez-Alvarez R, Sousa JM, Romero-Gomez M, Sola R, de la Revilla J, Crespo J, Navarro JM, Arenas JI, Delgado M, Fernandez-Rodriguez CM, Planas R, Buti M, Fornis X. Safety and efficacy of triple therapy with peginterferon, ribavirin and boceprevir within an early access programme in Spanish patients with hepatitis C genotype 1 with severe fibrosis: SVRw12 analysis. *Liver Int*. 2015;35(1):90-100.
138. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, Maliakkal B, Alam I, Stewart TG, Vainorius M, Peter J, Nelson DR, Fried MW, Reddy KR. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol*. 2015;62(2):286-93.
139. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-603.
140. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013;58(6):1918-29.
141. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-87.
142. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W,

Pasquinelli C, Grasela DM. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-21.

143. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483-93.

144. Bansal S, Singal AK, McGuire BM, Anand BS. Impact of all oral anti-hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *World J Hepatol*. 2015;7(5):806-13.

145. Schiff L. Finding Truth in a World Full of Spin: Myth-Busting in the Case of Sovaldi. *Clin Ther*. 2015;37(5):1092-112.

146. Rein DB, Wittenborn JS, Smith BD, Liffmann DK, Ward JW. The Cost-effectiveness, Health Benefits, and Financial Costs of New Antiviral Treatments for Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):157-68.

147. Colombo M. Interferon-free therapy for hepatitis C: The hurdles amid a golden era. *Dig Liver Dis*. 2015;47(9):727-33.

148. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama*. 2012;308(24):2584-93.

149. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):509-16.e1.

150. Harvoni®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP).

151. Syal G, Heldenbrand SD, Duarte-Rojo A. Seizures as a Potential Complication of Treatment With Simeprevir and Sofosbuvir. *Am J Ther*. 2014.

152. Itakura J, Kurosaki M, Higuchi M, Takada H, Nakakuki N, Itakura Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Maekawa S, Enomoto N, Izumi N. Resistance-Associated NS5A Variants of Hepatitis C Virus Are Susceptible to Interferon-Based Therapy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138060.

## 8. COMUNICACIONES EN CONGRESOS

1. Álvarez Malé T, López Rodríguez R, Borque MJ, Rodríguez Muñoz Y, Hernández Bartolomé A, González Moreno L, Real Martínez Y, Moreno Otero R, Sanz Cameno P, García-Buey L. CP786 “*Hepatitis c triple therapy induced anemia. Is treatment with erythropoietin justified?*”. 48th International Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Ámsterdam. Abril 24-28, 2013. Abstract in J Hepatol 2013; 58: p. S320.
2. Álvarez Malé T, López Rodríguez R, Borque MJ, Rodríguez Muñoz Y, Hernández Bartolomé A, González Moreno L, Real Martínez Y, Moreno Otero R, Sanz Cameno P, García Buey L. CP97 “*¿Está justificado el tratamiento con eritropoyetina para la anemia inducida por los inhibidores de proteasas en el tratamiento de la hepatitis C?*”. XXXVIII Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio de Hígado. Madrid 20-22 de febrero de 2013. Abstract en Gastroenterología y Hepatología 2013; 36: p. 72.
3. Álvarez Malé T, Sanz Cameno P, López Rodríguez R, González Moreno L, Real Martínez Y, Sánchez Cazalilla M, García Buey L. CP037. “*Estudio de la anemia en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 tratados con doble o triple terapia*”. Semana de las Enfermedades Digestivas de la SEPD. Valencia 14-16 de junio de 2014. Abstract en Rev Esp Enferm Dig 2014; 106: p. S139-140.
4. Álvarez Malé T, Caldas Álvarez M, Jiménez Gómez M, Jusué Irurita V, González Moreno L, Real Martínez Y, García Buey L. CP064 “*Deterioro de la función renal en pacientes tratados con triple terapia con telaprevir*”. Semana de las Enfermedades

Digestivas de la SEPD. Sevilla 13-15 de junio de 2015. Abstract en Rev Esp Enferm Dig  
2015; 107: p. S132-133.



## POSTERS

(60%) and non-injecting drug use (87%) in the six months prior to cohort enrolment. The most commonly reported injecting and non-injecting drugs were cocaine (82%) and crack cocaine (82%), respectively. Overall, 6% of HCV antibody-positive individuals (77 of 1,256) initiated treatment for HCV infection between January 2003 and March 2010. HCV treatment uptake increased from 0.2 (95%CI 0.0, 0.7) per 100 person-years in 2003 to 1.6 (95%CI 0.9, 2.6,  $P=0.045$ ) per 100 person-years in 2009 (Figure). In adjusted logistic regression analyses, Aboriginal ethnicity [adjusted odds ratio (AOR) 0.23; 95%CI 0.10, 0.51] and crack cocaine use (AOR 0.61; 95%CI 0.37, 0.99) were associated with a decreased odds of receiving HCV treatment, while methamphetamine injecting (AOR 0.16; 95%CI 0.02, 1.18) trended towards a lower odds of receiving HCV treatment.

**Conclusion:** Although HCV treatment uptake has increased over time, there are still extremely low rates of treatment initiation in this large community-based cohort of inner city residents with a high prevalence of HCV infection and access to universal healthcare.

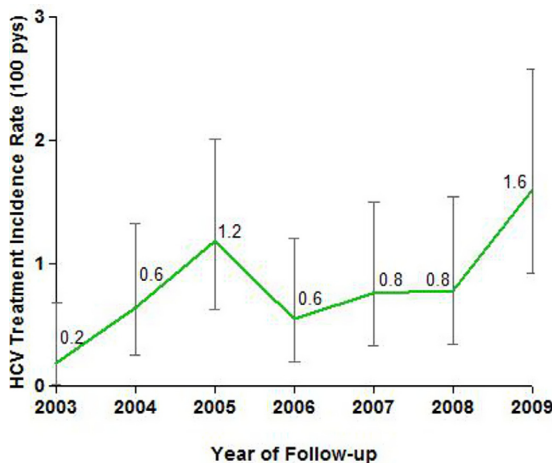


Figure: HCV treatment uptake among inner city residents.

786

#### HEPATITIS C TRIPLE THERAPY INDUCED ANEMIA. IS TREATMENT WITH ERYTHROPOIETIN JUSTIFIED?

T. Álvarez-Malé<sup>1</sup>, R. López-Rodríguez<sup>1</sup>, M.J. Borque<sup>2</sup>, Y. Rodríguez-Muñoz<sup>1</sup>, Á. Hernández-Bartolomé<sup>1</sup>, L. González-Moreno<sup>1</sup>, Y. Real<sup>1</sup>, R. Moreno-Otero<sup>1</sup>, P. Sanz-Cameno<sup>1</sup>, L. García-Buey<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Hepatology Unit, Department of Digestive Medicine, <sup>2</sup>Molecular Biology Unit, CIBERehd, IIS-IP, Hospital Universitario de La Princesa, UAM, Madrid, Spain

E-mail: tomasalvarezmale@yahoo.es

**Introduction:** Chronic Hepatitis C (CHC) triple therapy including protease inhibitors (PIs) increases the incidence of anemia, leucopenia and thrombocytopenia compared to pegylated interferon and ribavirin therapy. Administration of erythropoietin (EPO), ribavirin dose reductions and blood transfusion are some therapeutic tools used to alleviate the anemia. The aim of this study is to analyze variations in endogenous levels of EPO during CHC treatment with PIs in relation to hemoglobin concentration (Hb) and blood cell counts in order to estimate the usefulness of exogenous EPO administration.

**Material and Methods:** 24 CHC patients were treated with PIs, 13 with Telaprevir and 11 with Boceprevir. Routine clinical variables

(Hb, white blood cells, neutrophils and platelets) and EPO plasma concentration (determined by ELISA) were analyzed during triple therapy (0, 4 and 12 weeks in Telaprevir and 0, 4, 8 and 12 weeks in Boceprevir). The results were statistically analyzed using Wilcoxon test, logistic regression and AUC-ROC analyses.

**Results:** While baseline Hb levels (15.8 g/dL) decreased progressively and significantly at 4, 8 and 12 weeks of treatment (12.5,  $p<0.001$ ; 12.4,  $p<0.005$ , and 10.9,  $p<0.001$ , respectively), endogenous EPO levels increased significantly compared to baseline (7.9 mIU/mL): 47.05,  $p<0.001$ ; 77.78,  $p<0.001$  and 87.31,  $p=0.005$  (respectively). Interestingly, baseline Hb concentration was a predictor of early anemia (Hb  $<12.5$  g/dL after 4 weeks of PI therapy, AUC-ROC $>0.75$ ) while baseline EPO levels were a predictor of leukopenia (WBC  $<3$  miles/mm<sup>3</sup>) and thrombocytopenia (platelets  $<120$  miles/mm<sup>3</sup>) at week 4 of treatment with PIs (AUC-ROC $>0.75$ , in both cases).

**Conclusions:** During the treatment of CHC with PIs, increased levels of endogenous EPO ( $>5$ -fold from the baseline) do not imply increases in Hb. Considering the adverse effects of exogenous EPO, its cost, and its unclear benefit in the light of our findings, routine use of exogenous EPO in triple therapy induced anemia may be unwarranted. In addition, the remarkable accuracy of baseline Hb and endogenous EPO levels as predictors of early (within 4 weeks of PIs treatment) anemia, leucopenia and thrombocytopenia in these patients may be useful prognostic markers of adverse hematologic reactions associated with triple therapy.

787

#### PREVALENCE OF PERSONALITY DISORDER IN SPANISH PENITENTIARY POPULATION. SUBANALYSIS OF PERSEO STUDY

A. Marco Mouriño<sup>1</sup>, J.J. Anton Basanta<sup>2</sup>, P. Sainz de la Hoya<sup>3</sup>, J. de Juan Ramirez<sup>4</sup>, I. Faraco<sup>5</sup>, Perseo Group: Alia C, Almada G, Amaya F, Antón JJ, Bedia M, Borrego J, Campo E, Carreño A, da Silva A, de Juan J, Díaz JR, Domingo J, Faraco I, Ferrer V, Gallego C, García-Guerrero J, Gutiérrez C, Herrero AM, Hoyos C, Jiménez-Galán G, Laine JM, Leandro E, López C, Marco A, Muros R, Paniagua F, Pérez de los Cobos J, Pérez-Valenzuela A, Planella R, Pozo E, Rebolledo JR, Ruiz F, Saiz de la Hoya P, Sánchez-Arrobas P, Sarriera C, Solé C, Trujols J, Vasallo LC, Veiras M, Yllobre C, Zúñiga J. <sup>1</sup>Men's Penitentiary Centers, Barcelona, <sup>2</sup>Penitentiary Centers of Albolote, Granada, <sup>3</sup>Penitentiary Centers of Alicante, Alicante, <sup>4</sup>Penitentiary Centers of Córdoba, Córdoba, <sup>5</sup>Penitentiary Centers of Sevilla, Sevilla, Spain

E-mail: jjoaquin.anton@dip.mir.es

**Aim:** To evaluate the prevalence of personality disorders (PD) in prison inmates starting treatment for chronic hepatitis C (CHC).

**Methods:** A prospective, multicenter epidemiological study in 25 Spanish prisons. Prevalence of PD in inmates starting treatment for CHC with peginterferon alfa-2a (Pegasys®) plus ribavirin in 2011 was studied. The Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ-4+) was used for diagnosis of PD. It consists of a self-administered questionnaire and a short interview of clinical significance and is an instrument validated in Spain for diagnosis PD according to DSM-IV criteria. The PDQ-4+ was administered before starting treatment for CHC. Predictor factors for developing PD were assessed by collecting sociodemographic (age, sex, time since first admission in prison) and epidemiological (drug use, intravenous drug use [IVDU] and HIV coinfection, HCV diagnosis date, fibrosis grade, viral load (VL) in IU/mL and HCV genotype) variables.

**Results:** Of the 257 patients included, 195 (75.9%) were studied because the PDQ-4+ was incomplete or invalid in 62 cases. There were no statistically significant differences between patients with and without an evaluable PDQ-4+.

Mean age was 40 years, 92.3% men, 87.1% Caucasian, 79.1% IVDU, and 25.3% HIV-coinfected. Among coinfecting subjects, there were more cases of IVDU (95.2% vs 73.7%;  $p=0.001$ ), longer IVDU (23.6

lizó el efecto citopático de la expresión de la proteína (razón de células vivas/células muertas).

**Resultados:** A nivel extracelular, las formas S y L de HDAG fueron detectables en las cepas aisladas de ambos tipos de pacientes, aunque a mayor nivel en las del paciente anti-VHD +. A nivel intracelular se observaron diferencias entre los 2 grupos de pacientes: en las cepas del paciente anti-VHD + la forma HDAG-S se detectó de forma temprana y con niveles elevados, mientras que la forma HDAG-L permaneció indetectable los 7 días de cultivo. En las cepas anti-VHD negativo el comportamiento fue opuesto, con detección temprana de las formas L y negatividad mantenida de las formas S (fig.). El mayor efecto citopático se observó en los cultivos transfectados con la forma L anti-VHD + y con la S anti-VHD negativo, en las que se había confirmado la negatividad del HDAG intracelular.

**Conclusiones:** La distribución diferencial del HDAG entre los aislados anti-VHD positivos y negativos sugiere diferencias en la funcionalidad de la proteína. El incremento del efecto citopático de las formas S del HDAG de pacientes anti-VHD negativo se puede relacionar con un aclaramiento temprano de las células infectadas durante las primeras fases de la replicación viral. (Véase figura pág. anterior.)

#### P-97. ¿ESTÁ JUSTIFICADO EL TRATAMIENTO CON ERITROPYETINA PARA LA ANEMIA INDUCIDA POR LOS INHIBIDORES DE PROTEASAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C?

T. Álvarez-Malé<sup>a</sup>, R. López-Rodríguez<sup>a,b</sup>, M.J. Borque<sup>c</sup>, Y. Rodríguez-Muñoz<sup>a</sup>, A. Hernández-Bartolomé<sup>a</sup>, Y. Real<sup>a</sup>, L. González-Moreno<sup>a</sup>, P. Sanz-Cameno<sup>a,b</sup> y L. García-Buey<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

<sup>b</sup>CIBERehd.

<sup>c</sup>Unidad de Biología Molecular. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

**Introducción y objetivos:** El tratamiento de la Hepatitis crónica C (HCC) con inhibidores de proteasas (IP) aumenta la incidencia de anemia, leucopenia y trombocitopenia respecto al tratamiento combinado de interferón pegilado y ribavirina. La administración de eritropoyetina (EPO) y/o las transfusiones sanguíneas son algunas de las herramientas terapéuticas utilizadas para paliar la anemia. El objetivo de este estudio es analizar la evolución de los niveles endógenos de EPO a lo largo del tratamiento en relación a la concentración de hemoglobina (Hb) y las distintas poblaciones celulares sanguíneas.

**Métodos:** Se incluyeron 24 pacientes en tratamiento con IPs, 13 con telaprevir y 11 con boceprevir, en los que se analizaron distintas variables clínicas de rutina (Hb, leucocitos, neutrófilos y plaquetas), así como la concentración en plasma de EPO por ELISA durante la triple terapia (0, 4 y 12 semanas en telaprevir y 0, 4, 8 y 12 semanas en boceprevir). Los resultados se analizaron estadísticamente mediante los tests de Wilcoxon, regresión logística y análisis de AUC-ROCs.

**Resultados:** Mientras que los niveles basales de Hb (15,8 g/dL) descendieron progresiva y significativamente a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento (12,5,  $p < 0,001$ ; 12,4,  $p < 0,005$ ; y 10,9,  $p < 0,001$ , respectivamente), los niveles endógenos de EPO se incrementaron notablemente respecto a los basales (7,9 mU/mL): 47,05,  $p < 0,001$ ; 77,78,  $p < 0,001$ ; 87,31,  $p = 0,005$  (respectivamente). La concentración basal de Hb fue un factor predictivo de anemia (Hb  $< 12,5$  g/dL) temprana (tras 4 semanas de IPs, AUC-ROC  $> 0,75$ ) mientras que los niveles basales de EPO constituyeron un factor pronóstico de leucopenia (leucocitos  $< 3$  miles/mm<sup>3</sup>) y trombocitopenia (plaquetas  $< 120$  miles/mm<sup>3</sup>) a las 4 semanas de tratamiento con IPs (AUC-ROC  $> 0,75$ , ambas).

**Conclusiones:** El incremento de los niveles endógenos de EPO durante el tratamiento de la HCC con IPs (más de 5 veces los basales) no implica el aumento de los niveles de Hb, lo que probablemente desaconseja su uso como tratamiento compasivo de la anemia asociada a la triple terapia. Además, la notable precisión de los niveles basales de Hb y de EPO como factores predictores de anemia, leucopenia y trombocitopenia temprana (a 4 semanas de IPs) en estos pacientes puede constituir un valioso procedimiento pronóstico de reacciones adversas hematológicas asociadas al tratamiento con IPs.

#### P-98. LA MONITORIZACIÓN DE FACTORES RELACIONADOS CON LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE RIBAVIRINA PODRÍA MEJORAR LAS TASAS DE CURACIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1

F.M. Jiménez Macías<sup>a</sup>, S. Rodríguez-Novoa<sup>b</sup>, E. Álvarez Barco<sup>b</sup>, J. Morello-Bullón<sup>b</sup>, O. Fernández Codejón<sup>b</sup>, F. Barrero Alor<sup>c</sup>, M. Ramos Lora<sup>a</sup>, L. Galisteo Almeda<sup>c</sup>, C. Ruiz-Frutos<sup>d</sup>, E. Pujol de la Llave<sup>e</sup>, J. Conde-García<sup>f</sup>, M.V. Salinas-Martín<sup>f</sup>, J.L. Robles Rodríguez<sup>c</sup>, M. Noelia<sup>g</sup> y Consejería de Salud<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hepatología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

<sup>b</sup>Departamento de Biología Molecular y Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

<sup>c</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

<sup>d</sup>Departamento de Ciencias Experimentales. Universidad de Huelva. España.

<sup>e</sup>Departamento de Medicina Interna; <sup>f</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

<sup>g</sup>FABIS Foundation.

<sup>h</sup>Junta de Andalucía.

**Introducción:** Las concentraciones plasmáticas de ribavirina (CPR) en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 (CHC-1) suelen alcanzar un nivel plasmático relativamente estable al mes de haberse iniciado la terapia antiviral dual (TAD). Unas concentraciones plasmáticas de ribavirina mayor de 2 ng/ $\mu$ L se han asociado a una mayor tasa de respuesta virológica rápida (RVR) y sostenida (RVS).

**Objetivos:** Quisimos analizar aquellas variables que pudieran estar relacionadas con mayores CPR durante la TAD en CHC-1, las cuales pudieran ser monitorizadas durante las primeras semanas de tratamiento con objeto de obtener mayores posibilidades de alcanzar la RVS. La triple terapia, al estar basada también en el empleo de la ribavirina, también podría beneficiarse de los resultados de este estudio.

**Métodos:** Este estudio prospectivo, que incluyó 103 pacientes CHC-1, que fueron tratados con interferón pegilado a dosis de 180  $\mu$ g/sc/semanal más ribavirina ajustada según peso. Determinamos las concentraciones plasmáticas de ribavirina (CPR) al mes de TAD y observamos la evolución de variables como el pH urinario e índice HOMA-IR (1º mes de TAD), y del valor del volumen corpuscular medio (VCM) al 3º mes de terapia. Para los análisis del VCM excluimos a los 14 pacientes tratados con epoetina alfa. Antes de determinar el pH urinario se realizó urocultivo para descartar infección urinaria.

**Resultados:** Tasas RVS = 52,5%. De los pacientes que alcanzaron la RVS, sólo aquellos con fibrosis hepática F0-F2 existieron diferencias estadísticamente significativas en las CPR (2,25  $\pm$  1,0 vs 1,6  $\pm$  0,48), OR 4,4 IC95% (1,4-13,4);  $p < 0,009$ , no evidenciándose diferencias en pacientes con fibrosis significativa (F3-F4) o si valorábamos tasas RVR o RVP. Mayores valores de aclaramiento de creatinina (ACr) se encontraron estadísticamente asociados con menores tasas de RVS (74% vs 24% if ACr  $> 140$  ml/min; OR 3,3; IC95% 1,8-

corte-transversal. Se incluyeron > 40 años, ambos sexos, con uno o más rasgos de SM (Hipertensión-arterial, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad y/o hiperuricemia), que fuesen a ser sometidos a cirugía abdominal de forma programada entre junio-2007 y marzo-2011. Fueron excluidos pacientes con hepatopatía previa conocida, consumo fármacos hepatotóxicos o alcohol. NASH se definió según *score NASH-Clinical-Research-Network-Scoring-System-Definitions and Scores in Study Set*, clasificándolo dos categorías: NASH (incluye NASH-definido y *borderline*) y No-NASH.

**Resultados:** se incluyeron 75 pacientes, entre 40 y 80 años, 42 mujeres (56 %). Los rasgos de SM: HTA 61,3 %, dislipemia 40 %, diabetes mellitus 22,7 %, obesidad 62,7 % e hiperuricemia 14,7 %. Presentaron un solo rasgo 38,7 %, dos rasgos 28 %, tres rasgos 28 %, cuatro rasgos

### CP037. ESTUDIO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1 TRATADOS CON DOBLE O TRIPLE TERAPIA

Álvarez Malé, T<sup>1</sup>; Sanz Cameno, P<sup>1</sup>;  
López Rodríguez, R<sup>1</sup>; González Moreno, L<sup>1</sup>; Real  
Martínez, Y<sup>1</sup>; Sánchez Cazalilla, M<sup>2</sup>; García Buey, L<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>2</sup>Clínica  
Ruber. Madrid

**Objetivos:** estudiar la anemia secundaria a tratamiento antiviral y su manejo en pacientes infectados por virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 en un Hospital de tercer nivel.

Rev Esp Enferm Dig 2014; 106 (Supl. I): 113-200

140

SEMANA DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

**Materiales y métodos:** se incluyeron 100 pacientes infectados por VHC genotipo 1 y candidatos a tratamiento (análisis por intención de tratar), con doble terapia (interferón y ribavirina) o triple terapia (doble terapia más telaprevir o boceprevir). Para analizar la anemia se utilizó la clasificación DAIDS que distingue entre: ausencia de anemia (Hb > 10,9), anemia leve-grado 1 (Hb 10-10,9), moderada-grado 2 (Hb 9-9,9), grave-grado 3 (Hb 7-8,9), y potencialmente letal-grado 4 (Hb < 7).

**Resultados:** de los 100 pacientes incluidos (todos con niveles basales de hemoglobina superiores a 13 g/dl), 23 no superaron la fase de *lead-in*, 6 fueron tratados con doble terapia por respuesta virológica rápida (RVR), 46 recibieron tratamiento triple con telaprevir y 25 con boceprevir. De los pacientes que no superaron la fase de *lead-in*, el 13 % presentó anemia y esta fue leve. De los tratados con doble terapia por RVR, el 50 % presentó anemia y también fue leve. En los tratados con telaprevir, el 52 % no presentó anemia, el 15 % anemia leve, el 11 % moderada y el 22 % grave. En los tratados con boceprevir, el 28 % no presentó anemia, el 24 % anemia leve, el 28 % moderada, y el 20 % grave. Respecto al manejo de la anemia: un 68 % del total no recibió medidas terapéuticas, en un 2 % (todos con anemia grave) el manejo consistió en transfusión de hemoderivados, disminución de la dosis de ribavirina y tratamiento con eritropoyetina. En un 8 % (todos con anemia grave) el manejo consistió en transfusión y disminución de dosis de ribavirina. En un 21 % (el 67 % con anemia leve-moderada y el 33 % con anemia grave) el manejo consistió en disminuir la ribavirina.

**Conclusiones:** la anemia es un efecto adverso muy frecuente en los pacientes tratados con doble y triple terapia contra el VHC (un 47 % del total presentaron Hb < 10,9). El manejo de la anemia dependió del grado de la misma, de la clínica y tolerancia del paciente y de la semana de tratamiento en que se presentara este efecto adverso. De los pacientes tratados con triple terapia, un 22 % presentó anemia grave en el grupo de telaprevir y un 20 % en el de boceprevir. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la anemia presentada por los pacientes tratados con triple terapia y telaprevir y con triple terapia y boceprevir. Del total de pacientes, ninguno presentó anemia potencialmente letal (grado 4).

sistente no filiada, valorar actividad necro-inflamatoria y estadio de hepatitis crónica, diagnóstico de hepatopatía medicamentosa, hepatitis autoinmune, lesiones neoplásicas y, en los servicios que dispongan de Unidad de Trasplante Hepático, estudio de hipertransaminemia y colestasis en trasplantados. En los últimos años la aparición de otras técnicas no invasivas, han disminuido sus indicaciones.

**Objetivos:** analizar indicaciones y posibles complicaciones de la técnica en pacientes sometidos a biopsia hepática en la Unidad de Trasplante Hepático de nuestro servicio.

**Métodos:** estudio retrospectivo, descriptivo, incluyendo pacientes a los que se realizó biopsia hepática percutánea bajo control ecográfico entre 2006-2012.

**Resultados:** en total se recogieron 248 pacientes, 67,3 % (167) hombres y 32,7 % (81) mujeres. Edad media 52,48 +/- 13,6 años (16-80). Las indicaciones fueron: hipertransaminemia mantenida no filiada 35,5 % (88 pacientes), sospecha de rechazo en trasplantado hepático 22,6 % (56), LOEH 15,3 % (38), hepatitis crónicas 10,9 % (27), colestasis disociada 8,1 % (20), otras causas 6,9 % (17). Se utilizó aguja semiautomática de 16G en 84,7 % (210) y 18G en 11,7 % (29). Se precisó premedicación con Midazolam en 119 pacientes (48 %), con dosis media 3,29 +/- 1,2cc. De estos, 45 precisaron atropina con dosis media 0,81 +/- 0,16, por bradicardia. Analíticamente: INR medio de 1,07 +/- 0,13, actividad de protrombina media 93,5 +/- 16,3 % y cifra media de plaquetas 196,574 +/- 97,421/mm<sup>3</sup>. En 211 pacientes, la serología viral: negativa 29 % (72), VHC+ 29,4 % (73), VHB + VHC 6 % (15), HbsAg positivo (carga viral negativa) 2,8 % (7), VHC + VIH 2 % (5). Del total de pacientes, 33,5 % (83) tenían ANOE negativos, 6,9 % (17) ANA+ y 3,6 % (9) AMA+ y 2,8 % (7) SMA+. Resultados histológicos según frecuencia: hepatitis crónica 19,4 % (48), rechazo 16,9 % (42), la mayoría agudo, resultado no concluyente 16,9 % (42), normal 15,3 % (38), metástasis 9,3 % (23), esteatosis 7,3 % (18), hepatitis autoinmune 5,2 % (13), tumor primario y CBP 0,8 % (2). Ante sospecha de rechazo (56 pacientes), el resultado anatomopatológico coincidió en 53,6 % (30) y en 14,3 % (8) concluyó hepatopatía por recidiva VHC. Al analizar los resultados por indicación de hipertransaminemia (88 pacientes), el hallazgo más frecuente hepatopatía crónica 27,3 %

**Introducción:** Existe una epidemia silenciosa de déficit vitamina D (VD) a nivel mundial, con prevalencia alrededor 20-50%. Los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) tienen alto porcentaje de déficit (VD < 20 ng/mL) o insuficiencia (20-30 ng/mL).

**Objetivos:** Conocer prevalencia déficit VD en los pacientes EHC en el Hospital de León. Comprobar diferencias en función de etiología y grado EHC. Valorar resultados tras aporte vitamínico.

**Métodos:** Estudio realizado entre marzo y abril 2014. Solicitada analítica básica y niveles de VD. Se analizan características basales, etiología, cirrosis y necesidad tratamiento. Se compara con cohorte de enfermedad inflamatoria intestinal. En segunda fase, se suplementan los pacientes deficitarios y se analizan resultados a los tres meses.

**Resultados:** Se recogen datos de 94 pacientes (65% varones; edad media 57,5±13,7 años), 45 cirróticos (Child A: 61%, Child B: 29%). La etiología EHC es el VHC en 46,2%, enolismo en 27 y en 9,6% hepatitis autoinmune. El 80% de pacientes cirróticos presenta déficit, siendo extremo en el 20% (< 10 ng/mL). La concentración media es 18,8 ng/mL (cirróticos: 15,9 ng/mL y no cirróticos 21,6 ng/mL;  $p=0,002$ ). El 87% tiene niveles insuficientes o deficitarios. Según el origen, el mayor déficit ocurre cuando etiología es el alcohol ( $p=0,002$ ). Al comparar con cohorte de EII se pone de manifiesto que los pacientes con EHC y mayormente los cirróticos tienen más déficit de VD.

Los niveles VD se relacionan con el grado de insuficiencia hepática, siendo mayor en pacientes Child C ( $p=0,019$ ). Hay relación directa con nivel de albúmina y plaquetas e inversa con grado de INR y bilirrubina ( $p<0,05$ ).

Tras suplementación de 44 pacientes, con dosis media de 2914 UI/día durante promedio de 93 días, los valores VD alcanzan niveles de 89,27ng/mL, normalizándose en 95,45% ( $p<0,001$ ). Consiguen nivel normal (>30 ng/mL) 93,8% de pacientes no cirróticos versus 89,3% de cirróticos, siendo la media de VD tras tratamiento superior en no

#### CP064. DETERIORO DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES TRATADOS CON TRIPLE TERAPIA CON TELAPREVIR

Álvarez Malé, T; Caldas Álvarez, M;  
Jiménez Gómez, M; Jusué Irurita, V;  
González Moreno, L; Real Martínez, Y; García Buey, L  
*Hospital Universitario de La Princesa. Madrid*

**Introducción:** Se ha propuesto que el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) con triple terapia con telaprevir (TVR) podría relacionarse con un empeoramiento de la función renal. Hasta su introducción como fármaco de uso en la práctica clínica, los datos disponibles procedían de ensayos clínicos en los que el deterioro de la función renal no se había recogido como efecto secundario frecuente.

**Objetivos:** Estudiar la evolución del filtrado glomerular (FG) en pacientes con VHC en tratamiento con TVR, analizar la relación entre el deterioro del FG con la concentración de TVR (mg TVR/kg peso) y con el descenso de la hemoglobina.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron 47 pacientes tratados con triple terapia con telaprevir. TVR se prescribió a dosis fija de 2250 mg/día. El FG se determinó al inicio del tratamiento y a las semanas 12 y 24.

**Resultados:** Se incluyeron 47 pacientes. La dosis media de TVR recibida fue de  $29\pm6$  mg/kg. El FG al inicio del tratamiento fue de  $113\pm33$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ningún paciente presentó un FG < 60 mL/min. Se comparó el FG basal con el de la semana 12, observándose en 24 pacientes (53%) empeoramiento del mismo. Al finalizar el tratamiento, 19 de ellos (79%) presentaron una recuperación completa del FG. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el deterioro del FG en la semana 12 en función de la concentración de TVR ( $p>0,01$ ). En cuanto a los valores de hemoglobina, la cifra media al inicio del tratamiento fue de  $16\pm1$  g/dL. En la semana 12, en 46 pacientes (98%) se observó un descenso de la hemoglobina, siendo

la media de este descenso de  $4,5 \pm 1,8$  g/dL. Relacionando el deterioro del FG en la semana 12 con el descenso de la hemoglobina, no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,01$ ); aunque se observó mayor tendencia al descenso en el grupo de pacientes con deterioro del FG en las primeras 12 semanas.

**Conclusiones:** El deterioro de la función renal no se ha recogido como efecto secundario típico en ensayos clínicos con TVR. Sin embargo, en algunas publicaciones se propone como posible efecto adverso. En nuestro estudio no hemos demostrado que a mayores concentraciones de TVR, el FG muestre un empeoramiento más marcado. Se ha observado una tendencia al descenso de las cifras de hemoglobina en aquellos pacientes con mayor deterioro del FG en las 12 primeras semanas de tratamiento, aunque sin llegar a la significación estadística.

*ANEXOS*

## ANEXOS

### Anexo 1. Comorbilidades asociadas

NR	RVS (Si / No)
Psoriasis	2 / 2
Heterocigosis C282Y	1 / 3
Heterocigosis H63D	2 / 0
Síndrome de Raynaud	0 / 1
Crioglobulinemia	1 / 0
Neutropenia benigna idiopática	0 / 1
LNH y Crioglobulinemia	3 / 1
Porfiria cutánea tarda	2 / 0
Síndrome ansioso-depresivo	4 / 0
Síndrome de Sjögren	1 / 0
Poliglobulia	1 / 0

### Anexo 2. Fármacos que tomaban los pacientes al inicio de la terapia antiviral

Fármacos	n
No precisa	71
Metformina	3
Metformina, vildagliptina	1
Metformina, enalapril, nifedipino	1
Metformina, propranolol	1
Adiro 100, enalapril, amlodipino	1
Enalapril	2
Enalapril, levotiroxina, atenolol	1
Lisinopril	1
Atenolol	6
Telmisartán, hidroclorotiazida	1
Telmisartán, hidroclorotiazida, escitalopram	1
Amlodipino	1
Levotiroxina, gemfibrozilo	1
Levotiroxina	3
Gemfibrozilo	1
Cetirizina	1
Omeprazol	2
Pantoprazol	1
Omeprazol, Clorazepato, Paracetamol, Estradiol	1
Lorazepam	2
Venlafaxina	1
Total	105

### Anexo 3. Fármacos prescritos durante la terapia antiviral

Fármacos	n
No	80
Omeprazol para dispepsia-epigastralgia	4
Omeprazol para dispepsia y gemfibrozilo para hipertrigliceridemia	1
Omeprazol para dispepsia, pregabalina y gabapentina para neuralgia-parestesias	1
Omeprazol para dispepsia-epigastralgia (biterapia)	2
Pantoprazol para dispepsia-epigastralgia	1
Enalapril para hipertensión arterial (biterapia)	1
Metoclopramida para náuseas	1
Metoclopramida para náuseas (biterapia)	1
Cloxacilina para infección cutánea	1
Amoxicilina-clavulánico por intervención odontológica	1
Amoxicilina-clavulánico por absceso cutáneo (biterapia)	1
Amoxicilina para infección de vías altas	1
Levofloxacino para infección respiratoria (biterapia)	1
Ciprofloxacino por infección del tracto urinario	1
Lorazepam como ansiolítico	1
Paroxetina y Lorazepam para síndrome ansioso-depresivo (biterapia)	1
Escitalopram como antidepresivo	1
Paracetamol como analgésico (biterapia)	2
Silodosina por hiperplasia benigna de próstata	1
Fósforo por hipofosfatemia	1
Total	105

### Anexo 4. Características de los pacientes con interrupción de tratamiento por regla de parada en el grupo de tratados con IPs

Paciente	Genotipo	IP	GGT (U/L)	PMN (/mm3)	Fibrosis	Respuesta anterior a PR	IL28B	Semana de interrupción
1	1b	TLV	325	1640	F4	NR	CT	24
2	1b	BOC	124	3170	F3	Naïve	CT	12
3	1b	BOC	104	2430	F4	NR	TT	12
4	1b	BOC	51	1580	F4	NR	CT	24
5	1b	BOC	68	2400	F4	NR	CT	12
6	1b	BOC	144	1590	F4	NR	CT	12
7	1b	BOC	94	2540	F4	NR	TT	24
8	1a	BOC	61	1760	F2	Respondedor parcial	CT	24
9	1a	BOC	68	4000	F2	Respondedor parcial	CT	24
10	1b	BOC	162	3090	F4	NR	CT	36 (breakthrough)



Anexo 5. Características de los pacientes con interrupción de tratamiento por efecto adverso en el grupo de tratados con IPs

Paciente	Genotipo	IP	GGT (U/L)	PMN (/mm3)	Fibrosis	Respuesta anterior a PR	IL28B	Efecto adverso (intensidad*)	Semana de interrupción del IP o (semana de finalización)	Semana de interrupción o finalización del tratamiento	RVS
1	1b	TLV	43	5000	F3	Naïve	CT	Dermatológico (moderada)	9	48	Si
2	1b	TLV	94	3050	F4	Naïve	TT	Dermatológico (moderada)	7	48	Si
3	1a	TLV	20	2900	F4	NR	CC	Infección respiratoria (moderada)	(12)	45	Si
4	1b	BOC	31	1870	F4	Recidivante	CT	Neutropenia (muy grave)	(36)	44	Si
5	1b	TLV	24	1760	F1	Naïve	CT	Neutropenia, trombopenia, anemia (muy graves)	6	6	No
6	1b	TLV	35	3400	F3	Recidivante	TT	Pielonefritis (suspendido en otro Centro)	1	1	No

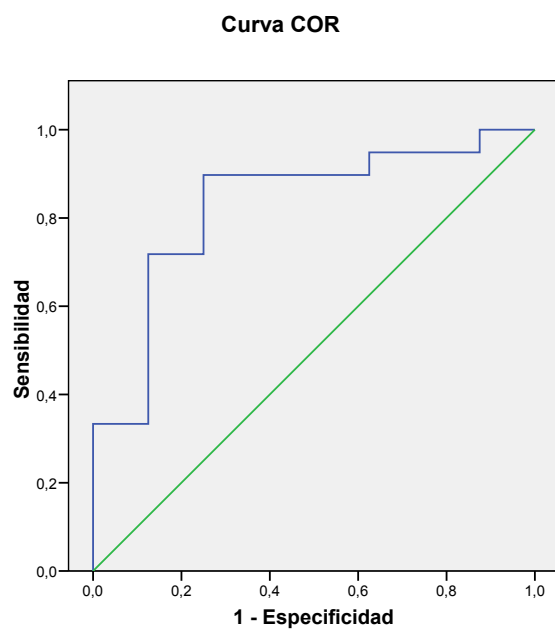
\* Según la tabla de gradación de intensidad de acontecimientos adversos en adultos y niños de la división de SIDA (DAIDs) del Instituto Nacional de alergias y enfermedades infecciosas de los EE.UU. Versión 1.0, diciembre de 2004; aclaración de agosto 2009

Anexo 6. Comparativa de algunas características basales de boceprevir y telaprevir

Variable	Boceprevir	Telaprevir
Diabetes	14.3%	4.2%
Fibrosis F4	46.4%	23.4%
Genotipo CC de la IL28B	10.7%	21.3%
Media de neutrófilos basales	3.120 /mm3	3.220 /mm3
Media de plaquetas basales	153.610 /mm3	198.250 /mm3
BR basal media	0.89 mg/dL	0.78 mg/dL
GPT basal media	94.64 U/L	77.45 U/L
GOT basal media	71.86 U/L	50.23 U/L
GGT basal media	81.21 U/L	60.62 U/L
Respuesta anterior		
Recidivantes	21.4%	70.2%
No respondedor	50.0%	17%



# Anexo 7-A. Curva COR para los pacientes tratados con telaprevir



**AUC-ROC (0.830) de la RVS en los pacientes tratados con telaprevir**

## Anexo 7-B. Parámetros de la Curva COR

Variable de clasificación	RVS
Tamaño de la muestra	47
RVS si	39 (82.98%)
RVS no	8 (17.02%)
Área bajo la curva COR (AUC)	0.830
Error estándar <sup>a</sup>	0.0845
Intervalo de confianza 95% <sup>b</sup>	0.692 a 0.924
z statistic	3.905
Significación p (Area=0.5)	0.0001

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988

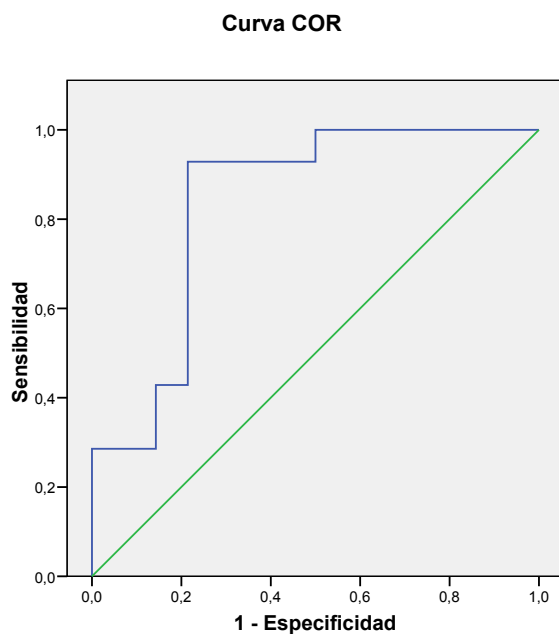
<sup>b</sup> Binomial exact

### Anexo 7-C. Valores criterio y coordenadas de la curva COR

Criterio	Valor del criterio en el modelo	S %	E %	RV+	RV-	VP+ %	VP- %	Precisión %
Máxima sensibilidad	>0.02417	100.0	12.5	1.1	0.0	84.8	100.0	83.0
Índice de Youden	>0.73748	89.7	75.0	3.6	0.1	94.6	60.0	85.1
Máxima especificidad	>0.94305	33.3	100.0	-	0.7	100.0	23.5	44.7

S: sensibilidad, E: especificidad, VP+: valor predictivo positivo, VP-: valor predictivo negativo.

### Anexo 8-A. Curva COR para los pacientes tratados con boceprevir



**AUC-ROC (0.837) de la RVS en los pacientes tratados con boceprevir**

#### Anexo 8-B. Parámetros de la Curva COR

Variable de clasificación	RVS
Tamaño de la muestra	28
RVS si	14 (50.00%)
RVS no	14 (50.00%)
Área bajo la curva COR (AUC)	0.837
Error estándar <sup>a</sup>	0.0823
Intervalo de confianza 95% <sup>b</sup>	0.649 a 0.948
z statistic	4.091
Significación p (Area=0.5)	<0.0001

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988 <sup>b</sup> Binomial exact

#### Anexo 8-C. Valores criterio y coordenadas de la curva COR

Criterio	Valor del criterio en el modelo	S %	E %	RV+	RV-	VP+ %	VP- %	Precisión %
Máxima sensibilidad	>0.27172	100.0	50.0	2.0	0.0	66.7	100.0	71.4
Índice de Youden	>0.38646	92.9	78.6	4.3	0.1	81.2	91.7	82.1
Máxima especificidad	>0.82918	28.6	100.0	-	0.7	100.0	58.3	64.3

S: sensibilidad, E: especificidad, VP+: valor predictivo positivo, VP-: valor predictivo negativo.